



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 08 DE 2023
SESIÓN ORDINARIA 15, 16 Y 17 DE MAYO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

ACTA 07 DE 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 ILTUXAM® 20/5 HCT 12,5

Expediente : 20237832
Radicado : 20221210953
Fecha : 13/09/2022
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 20 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipotensión grave.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angiitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Litio: Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- Baclofeno: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Amifostina: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Otros agentes antihipertensivos: El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares: La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- Inhibidores CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- Inductores CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- Dantroleno (infusión): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.
 - En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
 - Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
 - Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
 - Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
 - Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

– Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.

- Resinas colestiramina y colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

– Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

– Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)
- Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- Antidiabéticos (orales e insulina): El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Metformina: La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- Metildopa: Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán son similares en pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado No. 20221210953

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 20 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg en la indicación “tratamiento de la hipertensión esencial”. Como soporte clínico principal presenta información de los estudios TRINITY, COACH Y CHAMPION, en los cuales se evidencia superioridad para disminuir las cifras de tensión arterial con respecto a la administración de dos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principios activos con seguimiento abierto hasta 52 semanas. Los datos sugieren una mejor adherencia al preparado que incluye los tres principios activos con respecto a la administración de los tres principios activos en dos comprimidos y mejores evaluaciones de calidad de vida en análisis Post-hoc, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad diferentes a las conocidas para los tres principios activos. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 20 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg en la indicación “ *Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas*”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 20 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Hipotensión grave.
 - Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina- angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardiaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino – hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- **Baclofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Il y de fármacos que inhiben la ciclo- oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:** Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- **Inhibidores CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- **Inductores CYP3A4:** Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- **Dantroleno (infusión):** En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- **El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.**
- **En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.**
- **Simvastatina:** la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
- **Tacrolimus:** existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
- **Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):** los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
- **Ciclosporina:** en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- **Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- **Resinas colestiramina y colestipol:** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- **Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- **Antidiabéticos (orales e insulina):** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.
- **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- **Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- **Amantadina:** Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- **Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):** Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- **Salicilatos:** En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- **Metildopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- **Tetraciclinas:** La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán son similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- **Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.4.2 ILTUXAM® 40/5 HCT 25

Expediente : 20237911
Radicado : 20221211521
Fecha : 14/09/2022
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Hipotensión grave.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionando, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Precauciones:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angiitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Litio: Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- Baclofeno: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Amifostina: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Otros agentes antihipertensivos: El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares: La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- Inhibidores CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- Inductores CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- Dantroleno (infusión): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.
 - En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
 - Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
 - Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
 - Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
 - Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- Resinas colestiramina y colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)
- Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- Antidiabéticos (orales e insulina): El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Metformina: La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- Metildopa: Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán son similares en pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado No. 20221211521

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 25 mg en la indicación *“tratamiento de la hipertensión esencial”*. Como soporte clínico principal presenta información de los estudios TRINITY, COACH Y CHAMPION, en los cuales se evidencia superioridad para disminuir las cifras de tensión arterial con respecto a la administración de dos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principios activos con seguimiento abierto hasta 52 semanas. Los datos sugieren una mejor adherencia al preparado que incluye los tres principios activos con respecto a la administración de los tres principios activos en dos comprimidos y mejores evaluaciones de calidad de vida en análisis Post-hoc, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad diferentes a las conocidas para los tres principios activos. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 25 mg en la indicación “ *Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas*”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Hipotensión grave.
 - Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
 - Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina- angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia cardiaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Precauciones:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino – hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- **Baclofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Il y de fármacos que inhiben la ciclo- oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:** Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- **Inhibidores CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- **Inductores CYP3A4:** Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- **Dantroleno (infusión):** En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- **El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.**
- **En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.**
- **Simvastatina:** la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
- **Tacrolimus:** existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
- **Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):** los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
- **Ciclosporina:** en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- **Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- **Resinas colestiramina y colestipol:** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- **Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- **Antidiabéticos (orales e insulina):** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.
- **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- **Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- **Amantadina:** Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- **Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):** Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- **Salicilatos:** En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- **Metildopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- **Tetraciclinas:** La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán son similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- **Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.4.3 ILTUXAM ® 40/10 HCT 25

Expediente : 20237916
Radicado : 20221211540
Fecha : 14/09/2022
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 10 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Hipotensión grave.
 - Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardiaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Precauciones:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angiitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Litio: Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- Baclofeno: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Amifostina: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Otros agentes antihipertensivos: El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares: La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- Inhibidores CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- Inductores CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- Dantroleno (infusión): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.
 - En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
 - Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
 - Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
 - Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
 - Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- Resinas colestiramina y colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)
- Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- Antidiabéticos (orales e insulina): El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Metformina: La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- Metildopa: Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán son similares en pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado No. 20221211540

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 10 mg – Hidroclorotiazida 25 mg en la indicación *“tratamiento de la hipertensión esencial”*. Como soporte clínico principal presenta información de los estudios TRINITY, COACH Y CHAMPION, en los cuales se evidencia superioridad para disminuir las cifras de tensión arterial con respecto a la administración de dos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principios activos con seguimiento abierto hasta 52 semanas. Los datos sugieren una mejor adherencia al preparado que incluye los tres principios activos con respecto a la administración de los tres principios activos en dos comprimidos y mejores evaluaciones de calidad de vida en análisis Post-hoc, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad diferentes a las conocidas para los tres principios activos. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 10 mg – Hidroclorotiazida 25 mg en la indicación “ *Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas*”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 10 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Hipotensión grave.
 - Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina- angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Precauciones:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlopido se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angiitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino – hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- **Baclofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Il y de fármacos que inhiben la ciclo- oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:** Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- **Inhibidores CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- **Inductores CYP3A4:** Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- **Dantroleno (infusión):** En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.
- En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
- **Simvastatina:** la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
- **Tacrolimus:** existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
- **Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):** los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
- **Ciclosporina:** en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- **Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- **Resinas colestiramina y colestipol:** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- **Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- **Antidiabéticos (orales e insulina):** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.
- **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- **Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- **Amantadina:** Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- **Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):** Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- **Salicilatos:** En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- **Metildopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- **Tetraciclinas:** La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán son similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- **Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.4.4 ILTUXAM ® 40/5 HCT 12,5

Expediente : 20237922
Radicado : 20221211558
Fecha : 14/09/2022
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Hipotensión grave.
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

PRECAUCIONES:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad, alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento, dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angiitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino – hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Litio: Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- Baclofeno: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Amifostina: Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- Otros agentes antihipertensivos: El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén: Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares: La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el $t_{1/2}$. La administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- Inhibidores CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- Inductores CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- Dantroleno (infusión): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

- El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.
- En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.
- Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
- Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
- Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
- Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- Medicamentos que afectan a los niveles de potasio: El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- Resinas colestiramina y colestipol: La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)
- Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- Antidiabéticos (orales e insulina): El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Metformina: La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- Metildopa: Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la C_{max} de olmesartán son similares en pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán-

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado No. 20221211558

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg en la indicación *“tratamiento de la hipertensión esencial”*. Como soporte clínico principal presenta información de los estudios TRINITY, COACH Y CHAMPION, en los cuales se evidencia superioridad para disminuir las cifras de tensión arterial con respecto a la administración de dos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



principios activos con seguimiento abierto hasta 52 semanas. Los datos sugieren una mejor adherencia al preparado que incluye los tres principios activos con respecto a la administración de los tres principios activos en dos comprimidos y mejores evaluaciones de calidad de vida en análisis Post-hoc, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad diferentes a las conocidas para los tres principios activos. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva asociación a dosis fija de Olmesartán medoxomilo 40 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg en la indicación “ *Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas*”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta contiene Olmesartan Medoxomilo 40 mg, Amlodipino Besilato equivalente a Amlodipino 5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Olmesartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial que está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida, tomada con los tres principios activos en preparados individuales o como combinación doble (olmesartán / amlodipino, olmesartán / hidroclorotiazida o hidroclorotiazida / amlodipino) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida, amlodipino u olmesartán), como tratamiento complementario a medidas no farmacológicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina, o a sustancias derivadas de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- El uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Debido al componente amlodipino, está contraindicado el uso en pacientes con:
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Hipotensión grave.
 - Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la aorta de alto grado).
 - Insuficiencia cardíaca inestable hemodinámicamente, después de infarto agudo de miocardio.

Precauciones y Advertencias

Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio:

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, como resultado de un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se recomienda corregir estos trastornos antes de administrar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, o una supervisión médica al comienzo del tratamiento.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.

Hipertensión renovascular:

El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina- angiotensina-aldosterona.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Debido al componente amlodipino y al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en dichos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son reacciones adversas asociadas al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) a causa del componente olmesartán, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos, que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución y con un control frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas.

Litio:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio.

Insuficiencia cardíaca:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona, se deben prever cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Enteropatía tipo esprúe:

Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el uso de hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Fotosensibilidad:

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario continuar con la administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no- melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Toxicidad respiratoria aguda:

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros:

Al igual que ocurre con cualquier medicamento antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos.

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Al igual que ocurre con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, no obstante, este efecto no se ha observado en todos los ensayos clínicos publicados con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que incluyeron pacientes de raza negra (30%).

Precauciones:

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Se recomienda realizar controles periódicos de las concentraciones séricas de potasio y creatinina cuando olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos.

Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática.

Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Se debe tener precaución cuando se administra olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima de olmesartán no debe exceder de 20 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución.

Uso en deportistas:

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

Excipientes:

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

Embarazo:

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado los efectos que tienen los componentes individuales de esta combinación sobre el embarazo, no se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.

Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.

Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se ha producido exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión.

Hidroclorotiazida:

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En base a los mecanismos de acción farmacológicos de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placenta y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe usar en edema gestacional, hipertensión gestacional o pre-eclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no se debe usar para hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras, en las que no se pueden usar otros tratamientos.

Amlodipino:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto.

Lactancia:

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana.

Amlopido se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlopido en los lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

Fertilidad:

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron reacciones adversas en la fertilidad de los machos.

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. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga, y que estos síntomas pueden deteriorar la capacidad para reaccionar. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Excipientes:

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

Reacciones adversas

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se resumen las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos publicados, de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y de las notificaciones espontáneas para la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida son edema periférico, cefalea y mareo.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia, hipopotasemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
	Mareo postural, presíncope	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuente
	Sofocos	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento	Frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de las articulaciones	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, fatiga	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre	Frecuente
	Disminución de potasio en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas con olmesartán.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, bronquitis, faringitis, rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, exantema, prurito, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico, fatiga, dolor torácico, síntomas de tipo gripal, dolor	Frecuente
	Astenia, malestar, edema facial	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de urea en sangre, elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa**	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	Rara

*Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

** Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de angiotensina II.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas con amlodipino.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	Depresión, irritabilidad, cambios de humor incluyendo ansiedad), alteraciones del sueño, (incluyendo insomnio)	Poco frecuente
	Estado confusional	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Frecuente
	Disgeusia, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara
	Trastorno extrapiramidal*	No conocida
Trastornos oculares	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa)	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), angina de pecho (incluyendo agravamiento de la angina de pecho)	Poco frecuente
	Infarto de miocardio	Muy rara
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuente
	Hipotensión	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Tos, rinitis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal, alteración de los hábitos del intestino incluyendo diarrea y estreñimiento), dispepsia	Frecuente
	Sequedad de boca, vómitos	Poco frecuente
	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática)	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel, urticaria	Poco frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Necrosis epidérmica tóxica (NET)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmo muscular, inflamación de los tobillos	Frecuente
	Artralgia, dolor de espalda, mialgia	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la frecuencia miccional, trastorno de la micción, nocturia	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente
	Astenia, fatiga	Frecuente
	Dolor torácico, malestar, dolor	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Disminución/aumento de peso	Poco frecuente
	Elevación de enzimas hepáticas (sobre todo en casos de colestasis)	Muy raras

* Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas con hidroclorotiazida.

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sialoadenitis	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, neutropenia/agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia	Muy frecuente
	Hipopotasemia, glucosuria, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperamilasemia	Frecuente
	Anorexia	Poco frecuente
	Alcalosis hipoclorémica	Muy rara
	Estado confusional	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, apatía, irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio)	Rara

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Pérdida de apetito	Poco frecuente
	Cefalea, parestesia, convulsiones	Rara
Trastornos oculares	Empeoramiento de la miopía	Poco frecuente
	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución de lagrimeo, xantopsia	Rara
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Rara
Trastornos cardíacos	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
	Vasculitis (incluyendo angitis necrotizante), trombosis, embolismo	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distres respiratorio	Poco frecuente
	Disnea, neumonía intersticial aguda, edema pulmonar	Rara
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, irritación gástrica, vómitos	Frecuente
	Pancreatitis	Rara
	Ileo paralítico	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática), colecistitis aguda	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción, urticaria	Poco frecuente
	Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular, paresia	Rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial, insuficiencia renal	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre	Frecuente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán y amlodipino y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o amlodipino en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 5):

Tabla 5: Combinación de olmesartán y amlodipino.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor del tracto superior abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente	Edema depresible
	Poco frecuente	Letargia,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Otras reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o a partir de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación a dosis fija de olmesartán e hidroclorotiazida y no notificadas para olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, olmesartán en monoterapia o hidroclorotiazida en monoterapia o notificadas con mayor frecuencia con la combinación doble (Tabla 6):

Tabla 6: Combinación de olmesartán e hidroclorotiazida.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del	Poco frecuente	Dolor en las extremidades

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conectivo		
Exploraciones complementarias	Rara	Pequeñas disminuciones de los valores medios de hemoglobina y hematocrito

Sobredosificación:

Síntomas:

La dosis máxima de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es 40 mg/10 mg/25 mg una vez al día. No hay información acerca de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en el hombre. El efecto más probable de sobredosificación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es hipotensión

Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación parasimpática (vagal).

La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino ha demostrado que puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, requiere el apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo la monitorización estrecha del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y líquidos.

Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la eliminación mediante diálisis de olmesartán o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado de eliminación de olmesartán e hidroclorotiazida mediante diálisis.

Interacciones

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán - amlodipino – hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante con precaución:

- **Baclofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Il y de fármacos que inhiben la ciclo- oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo.
- **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.
- **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán:

Uso concomitante no recomendado:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:** Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta al potasio tiene que prescribirse en combinación con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida, se aconseja monitorizar los niveles séricos de potasio.
- **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t_{1/2}. La

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán al menos 4 horas antes de colesevelam.

- Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio).
- Olmesartán no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina.
- La administración conjunta de olmesartán y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos.
- Olmesartán no produjo efectos inhibitorios in vitro clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas.

Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino:

Uso concomitante con precaución:

- **Inhibidores CYP3A4:** El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes, y puede requerirse un ajuste de dosis.
- **Inductores CYP3A4:** Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto hipotensor.

- **Dantroleno (infusión):** En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- **El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se adiciona al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos.**
- **En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina.**
- **Simvastatina:** la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.
- **Tacrolimus:** existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.
- **Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):** los inhibidores de mTOR, como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
- **Ciclosporina:** en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal se observó un aumento medio del 40% de los niveles valle de ciclosporina cuando se administraba conjuntamente con amlodipino. La administración conjunta de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

- **Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

- **Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, debe controlarse el calcio sérico y ajustar convenientemente la dosis de calcio.
- **Resinas colestiramina y colestipol:** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.
- **Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
- **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):
 - Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
- **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.
- **Antidiabéticos (orales e insulina):** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.
- **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
- **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
- **Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
- **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- **Amantadina:** Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
- **Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):** Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
- **Salicilatos:** En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- **Metildopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota.
- **Tetraciclinas:** La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

Poblaciones Especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en el estado de equilibrio estacionario aumenta aproximadamente un 35% en los pacientes de edad avanzada (65 - 75 años) y aproximadamente un 44% en los pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esto puede estar relacionado en parte con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. No obstante, el régimen de dosificación recomendado en pacientes de edad avanzada es el mismo, aunque se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y de la vida media de eliminación. Los aumentos del AUC y de la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como era de esperar en pacientes de este grupo de edad.

Los limitados datos disponibles sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en los pacientes de edad avanzada sanos como en ancianos hipertensos, en sanos.

comparación a los voluntarios jóvenes

Insuficiencia renal:

El AUC de olmesartán en el estado estacionario aumenta un 62%, 82% y 179% en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente a metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta por la orina inalterada. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes, se puede administrar amlodipino en dosis normales. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada son un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción no unida de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el valor medio del AUC de olmesartán es un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán son similares en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Olmesartán no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles en relación con la administración de amlodipino son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino está disminuido y la vida media se prolonga, lo que da lugar a un incremento en el AUC de aproximadamente 40% – 60%.

La insuficiencia hepática no afecta significativamente la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos:

La dosis recomendada de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida es de 1 comprimido al día.

Tratamiento adicional:

- **Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con 20 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble de estos componentes.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 5 mg de amlodipino tomados como combinación doble o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 40 mg de olmesartán y 10 mg de amlodipino tomados como combinación doble o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg.
- Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con olmesartán- amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/12,5 mg o con olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/5/25 mg.

Se recomienda una titulación progresiva de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea adecuado clínicamente, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de dos componentes a la combinación de tres componentes.

Tratamiento de sustitución:

Los pacientes controlados con dosis estables de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida tomadas a la vez, como combinación doble (olmesartán y amlodipino, u olmesartán e hidroclorotiazida) junto con una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiar a olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida que contenga la misma dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán – amlodipino - hidroclorotiazida es 40/10/25 mg al día.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución, incluyendo un control cuidadoso más frecuente de la presión arterial, especialmente con la dosis máxima al día de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 40/10/25 mg. En pacientes de edad avanzada el aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de muy pocos datos sobre el uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o mayores. Se recomienda precaución extrema, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal:

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg, dada la limitada experiencia con la dosis de 40 mg de olmesartán en este grupo de pacientes.

Se aconseja una monitorización de las concentraciones séricas de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima no debe superar olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida 20/5/12,5 mg una vez al día. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con alteración de la función hepática y no se han establecido recomendaciones de la dosificación. Por consiguiente, olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se debe administrar con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

El uso de olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, así como en colestasis u obstrucción biliar.

Población pediátrica:

Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Olmesartán - amlodipino - hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimentos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 REKAMBYS® 300 MG/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20201942
Radicado : 20211085571 / 20221199672
Fecha : 05/09/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada mL de suspensión Inyectable de Liberación Prolongada contiene Rilpivirina 300 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones

REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) y sin sospecha o certeza de resistencia a rilpivirina o cabotegravir.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a rilpivirina o a cualquier de los excipientes.

REKAMBYS® no debe coadministrarse con los siguientes medicamentos, ya que se pueden presentar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción de la enzima CYP3A), lo cual puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico de REKAMBYS® (ver sección Interacciones):

- los anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se administre rilpivirina oral, los inhibidores de la bomba de protones también están contraindicados.

Asimismo, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir.

Precauciones y Advertencias

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir rilpivirina con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Concentraciones residuales y riesgo de resistencia después de la discontinuación del tratamiento

Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (más de 12 meses) y se debe considerar desde la discontinuación de REKAMBYS® (ver sección Interacciones, Embarazo, lactancia y fertilidad).

Para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral es esencial adoptar un esquema alternativo antirretroviral totalmente inhibidor máximo un mes después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra mensualmente y máximo 2 meses después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra bimestralmente. Si se sospecha fracaso virológico, se debe iniciar un esquema alternativo tan pronto como sea posible.

Reacciones de post-inyección

En estudios clínicos, se reportaron reacciones de post-inyección serias minutos después de la inyección de rilpivirina, incluyendo disnea, agitación, calambres abdominales, rubefacción, sudoración, boca entumecida y cambios en la presión arterial. Estos eventos se presentaron en aproximadamente 0.01 % de las inyecciones (4/39626) y en menos del 0.5 % (4/1667) de los sujetos que recibieron inyecciones.

Estos eventos empezaron a resolverse pocos minutos después de la inyección y pudieron haber estado asociados con la administración intravenosa involuntaria (parcial).

Siga con cuidado las instrucciones de uso cuando prepare y administre REKAMBYS® para evitar la administración intravenosa accidental. Si un paciente experimenta una reacción post- inyección, monitoree y trate según esté clínicamente indicado.

Transmisión de VIH

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce de manera considerable el riesgo de transmisión sexual, no se puede descartar un riesgo residual. Deben adoptarse precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las directrices de guías nacionales.

Efectos cardiovasculares

REKAMBYS® se debe usar con precaución si se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "Torsade de Pointes". A dosis supratrapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), la rilpivirina oral se asoció con una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG). La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. La concentración plasmática de rilpivirina tras la inyección de REKAMBYS® es comparable a la observada durante el tratamiento oral con rilpivirina.

Coinfección con VHB/VHC

En los estudios de REKAMBYS® se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes coinfectados por hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B tratados con rilpivirina oral, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.

Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados por hepatitis C. La incidencia de aumento de los niveles de enzimas hepáticas fue mayor entre los pacientes coinfectados por hepatitis C tratados con rilpivirina oral que entre los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados por hepatitis C.

La exposición farmacocinética de la rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue comparable a la de los pacientes no coinfectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes coinfectados por hepatitis C.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que REKAMBYS® o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo que, los pacientes deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Reacciones adversas

Reacciones adversas de los estudios clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados como asociados de manera razonable con el uso de rilpivirina de acuerdo con la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera fidedigna una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se identificaron las reacciones adversas (RAs) de REKAMBYS® más la inyección de cabotegravir de los estudios clínicos de fase III/IIIb y están descritos en la Tabla 6: 201584, FLAIR y 201585, ATLAS (análisis combinado, N = 591) y 207966, ATLAS 2-M (N = 1045) a la semana 48. Se identificaron RAs adicionales durante estudios anteriores en los programas de rilpivirina oral. Las inyecciones de REKAMBYS® más cabotegravir se administraron como un esquema de combinación (administración mensual o bimestral). Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios de fase III/IIIb, la categoría de frecuencia más alta es la que se cita en la Tabla 6.

Las RAs reportadas con mayor frecuencia de los estudios con administración mensual fueron las reacciones en el lugar de inyección (hasta 84 %), cefalea (hasta 12 %) y fiebre (10 %).

Las RAs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con administración bimestral fueron las reacciones en el lugar de inyección (76 %), cefalea (7 %) y fiebre (7 %).

Las RAs se describen por clase de órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina en combinación con cabotegravir

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs por el esquema de CAB+RPV
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómito, dolor abdominal ² , flatulencia, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema ³
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (dolor y malestar, nódulo del sitio, induración), fiebre ⁵
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, temperatura, hematoma), fatiga, astenia, malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Transaminasas elevadas

1. La frecuencia de los RAs identificados se basa en todas las ocurrencias reportadas de los eventos y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.
2. Dolor abdominal incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
3. Exantema incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Exantema, exantema eritematoso, exantema generalizada, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico
4. Las reacciones en el lugar de inyección descritas en la tabla se reportaron en 2 sujetos o más.
5. Fiebre incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Sensación de calor, incremento de la temperatura corporal, fiebre. La mayoría de los eventos de fiebre se reportaron en la semana siguiente a las inyecciones.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para reacciones adversas adicionales registradas con EDURANT®, ver la información de prescribir de EDURANT®:

El perfil de seguridad general en la semana 96 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el lugar de inyección (ISR, por sus siglas en inglés)

En cada uno de los tres estudios de fase III/IIIb, hasta el 1 % de los sujetos discontinuó el tratamiento con las inyecciones de rilpivirina y cabotegravir debido a ISRs.

Cuando se administraron mensualmente, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. Cuando se administraron bimestralmente, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

Las reacciones en el lugar de inyección fueron por lo general leves (grado 1, 70 a 75 % de los sujetos) o moderadas (grado 2, 27 a 36 % de los sujetos). Un 3-4 % de los sujetos experimentaron ISRs severas (grado 3) y ningún sujeto experimentó ISRs de grado 4. La mediana de la duración de los eventos de ISRs globales fue 3 días. El porcentaje de sujetos que reportó ISRs disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En el momento de la valoración de la semana 48, los sujetos en los estudios de fase III FLAIR y ATLAS, que recibieron rilpivirina más cabotegravir aumentaron una mediana de 1.5 kg en el peso; aquellos que se encontraron en el grupo con el esquema antirretroviral actual (CAR) aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis combinado). En los estudios individuales de fase III FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos con rilpivirina más cabotegravir fueron de 1.3 kg y 1.8 kg, respectivamente, en comparación con 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos con CAR. En el momento de la valoración de la semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana del aumento de peso en los grupos con administración mensual y bimestral de rilpivirina más cabotegravir fue de 1.0 kg.

Cambios en el análisis bioquímico

Se observaron niveles incrementados de lipasas durante los estudios clínicos con REKAMBYS® más cabotegravir; los incrementos de lipasa de grado 3 y 4 ocurrieron con una mayor incidencia con REKAMBYS® más cabotegravir en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no conllevaron a la discontinuación. Se reportaron elevaciones asintomáticas en las concentraciones de creatina-cinasa (CPK, por sus siglas en inglés), principalmente relacionadas con el ejercicio, en el tratamiento de rilpivirina más cabotegravir.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron rilpivirina más cabotegravir durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a cuadros de hepatitis viral aguda. Pocos sujetos con el tratamiento de rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas atribuidas a una sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco; estos cambios fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en la concentración de bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no son considerados clínicamente importantes ya que es muy probable que reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina indirecta por una vía de depuración común (UGT1A1).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Los pacientes con coinfección por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con REKAMBYS®. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes con coinfección por hepatitis B. Los médicos deben referirse a las directrices actuales de tratamiento para el manejo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B.

Existe información limitada sobre REKAMBYS® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C. Los pacientes coinfectados con hepatitis C, sin infección crónica avanzada por hepatitis C, no tuvieron un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir en comparación con los pacientes infectados solo con VIH.

En pacientes coinfectados con hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación en la concentración de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados por hepatitis B o C. La exposición farmacocinética de rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue similar a la de los pacientes sin coinfección (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden por lo tanto afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo cual potencialmente reduciría el efecto terapéutico de REKAMBYSTM. La coadministración de REKAMBYSTM® y de los medicamentos que inhiben el CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

Se estima que rilpivirina no tiene un efecto clínicamente importante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

REKAMBYSTM®, en combinación con la inyección de cabotegravir, está destinado a ser utilizado como un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a las interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales. Desde una perspectiva de interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de discontinuar la administración de REKAMBYSTM®.

Tabla de interacciones

Las interacciones establecidas y teóricas seleccionadas entre rilpivirina (cuando se administra como inyección IM) y otros medicamentos coadministrados se describen en la Tabla 5 y se basan en los estudios realizados con rilpivirina oral o son potenciales interacciones farmacológicas (el incremento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, no aplicable como “NA”).

Tabla 5: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIVIRALES		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↓ 8 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Ribavirina	No se ha estudiado. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYSTM® no debe utilizarse en combinación con estos anticonvulsivantes debido a que la coadministración puede producir pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C_{min} ↓ 66 % ketoconazol C_{max} ↔ (Inducción de CYP3A debido a la alta dosis de rilpivirina en el estudio.) rilpivirina AUC ↑ 49 % rilpivirina C_{min} ↑ 76 % rilpivirina C_{max} ↑ 30 % (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se ha estudiado. El uso concomitante de REKAMBY® con antifúngicos azólicos puede incrementar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina** 300 mg una vez al día	rifabutina AUC ↔ rifabutina C_{min} ↔ rifabutina C_{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↔	REKAMBY® no debe ser utilizado en combinación con rifabutina ya que no se han establecido recomendaciones posológicas específicas. Es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
300 mg una vez al día (+ 25 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↓ 42 % rilpivirina C_{min} ↓ 48 % rilpivirina C_{max} ↓ 31 %	
300 mg una vez al día (+ 50 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↑ 16 %[£] rilpivirina C_{min} ↔ [£] rilpivirina C_{max} ↑ 43 %[£] [£] En comparación con 25 mg una vez al día de rilpivirina sola. (inducción de enzimas CYP3A.)	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Rifampicina 600 mg una vez al día	rifampicina AUC ↔ rifampicina C_{min} NA rifampicina C_{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9 % 25-desacetil-rifampicina C_{min} NA 25-desacetil-rifampicina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80 % rilpivirina C_{min} ↓ 89 % rilpivirina C_{max} ↓ 69 % (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con rifampicina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
Rifapentina	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con rifapentina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se ha estudiado. Se espera un incremento en la exposición a rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	Cuando sea posible, se deben considerar alternativas tales como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES o corticoesteroides		
Dexametasona (sistémica, excepto por el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>). Se deben considerar alternativas, especialmente para uso a largo plazo.
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS		
Metadona 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C_{min} ↓ 22 % R(-) metadona C_{max} ↓ 14 % S(+) metadona AUC ↓ 16 % S(+) metadona C_{min} ↓ 21 % S(+) metadona C_{max} ↓ 13 % rilpivirina AUC ↔ ^ε rilpivirina C_{min} ↔ ^ε rilpivirina C_{max} ↔ ^ε ^ε Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis cuando se inicia la coadministración de metadona. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que el tratamiento de mantenimiento con metadona podría requerir ajustes en algunos pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con productos que contengan hierba de San Juan debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol 500 mg dosis única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0.035 mg una vez al día Noretisterona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17 % noretisterona AUC ↔ noretisterona C _{min} ↔ noretisterona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↔ [£] [£] Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis.
INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15 % atorvastatina C _{max} ↑ 35 % rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9 %	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatin Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dosis única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{mín} NA sildenafil C _{máx} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{mín} ↔ rilpivirina C _{máx} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Vardenafil Tadalafil	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Ω % de incremento/disminución de acuerdo con los estudios de interacción farmacológica con rilpivirina oral.

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas son previstas.

Este estudio de interacción se realizó con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina oral evaluando el máximo efecto sobre el medicamento coadministrado. La recomendación posológica aplica para el esquema posológico recomendado de REKAMBYS®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre una interacción farmacodinámica potencial entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma. En un estudio de sujetos sanos, las dosis supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg al día y 300 mg al día) prolongaron el intervalo QTc en el electrocardiograma. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS® son similares a aquellas alcanzadas con EDURANT® a una dosis de 25 mg al día (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

REKAMBYS® debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un medicamento con riesgo a desarrollar Torsade de Pointes.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBYS® en pacientes pediátricos. No se recomienda el tratamiento con REKAMBYS® en esta población.

Ancianos (≥ 65 años)

No se requieren ajusten en la dosis de REKAMBYS® en pacientes ancianos (ver sección

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Propiedades farmacocinéticas).
Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de REKAMBYS® con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No se incluyeron sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en los estudios de fase 3. No se dispone de datos de sujetos recibiendo diálisis, pero no es previsible que se produzcan diferencias en la farmacocinética de esta población.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBYS® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderado (puntuación en la escala de Child-Pugh A o B). REKAMBYS® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación en la escala de Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario

Dosis y Administración

REKAMBYS® siempre debe ser coadministrado con la inyección de cabotegravir. Por lo tanto, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir inyectable.

Antes de iniciar la administración de REKAMBYS®, el profesional de la salud debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el esquema posológico requerido de la inyección y aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración con el fin de mantener la supresión virológica, reducir el riesgo de rebote viral y evitar el desarrollo potencial de resistencias asociadas con las dosis omitidas.

Método de administración

Solo para inyección intramuscular (IM) en el glúteo. No inyectar por vía intravenosa. REKAMBYS® debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar REKAMBYS®, el profesional de la salud debe considerar el índice de masa corporal (IMC) del paciente para garantizar que la longitud de la aguja sea suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. Las inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir deben administrarse en lugares de inyección separados en los glúteos durante la misma visita.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

Fase de inducción oral

EDURANT® está recomendado por aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) en pacientes con supresión virológica antes de iniciar la administración de REKAMBY® para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina. Se debe tomar una tableta de EDURANT® de 25 mg una vez al día con los alimentos y se debe administrar con una tableta de cabotegravir de 30 mg una vez al día. Se debe consultar la información para prescribir de EDURANT®.

Administración mensual

Inyección inicial (dosis de 3 mL)

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBY® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg).

Inyecciones subsiguientes (dosis de 2 mL)

Después de la inyección inicial, la dosis de las inyecciones subsiguientes de REKAMBY® en adultos es una inyección intramuscular mensual única de 2 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del programa mensual de inyección de 2 mL.

Tabla 1: Esquema de inyección mensual recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales IM	Inyecciones subsiguientes IM
	Durante el mes 1	En el mes 2	Del mes 3 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Administración bimestral

Inyecciones iniciales (dosis de 3 mL)

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBY® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) (mes 2). Un mes después (mes 3), se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 3 mL (900 mg). Los pacientes podrán recibir la segunda inyección de 3 mL (900 mg) hasta por 7 días antes o después de la fecha de la fecha programada de dosificación.

Inyecciones subsiguientes (dosis de 3 mL)

Después de la segunda inyección inicial, la dosis recomendadas de las inyecciones subsiguientes de REKAMBY® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) administrada bimestralmente iniciando en el mes 5. Los pacientes podrán recibir

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del esquema de inyección bimestral de 3 mL.

Tabla 2: Esquema de inyección bimestral recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales (un mes de diferencia) IM	Inyecciones subsiguientes (2 meses de diferencia) IM
	Durante el mes 1 (al menos 28 días)	En el mes 2 y el mes 3	Del mes 5 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones mensuales a bimestrales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente mensual a un esquema de inyección subsiguiente bimestral deben recibir una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) de REKAMBYS® un mes después de la última inyección subsiguiente de 2 mL (600 mg) y posteriormente 3 mL (900 mg) en forma bimestral.

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones bimestrales a mensuales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente bimestral a un esquema de inyección subsiguiente mensual deben recibir una inyección intramuscular única de 2 mL (600 mg) de REKAMBYS® dos meses después de la última inyección subsiguiente de 3 mL (900 mg) y posteriormente 2 mL (600 mg) en forma mensual.

Dosis omitida(s)

Se recomienda en gran medida el cumplimiento del esquema de inyección. Los pacientes que omitan una visita de inyección deben ser clínicamente reevaluados para garantizar que la reanudación del tratamiento sea adecuada. Ver Tablas 3 y 4 para las recomendaciones posológicas después de una inyección omitida.

Inyección mensual omitida

Si no se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas de inyecciones mensuales consecutivas.



La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 1 mes (± 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg) tan pronto como sea posible.
> 2 meses:	Reiniciar el tratamiento con la dosis de 3 mL (900 mg), y luego continuar siguiendo el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg).

Inyección bimestral omitida

Sino se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar el tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar una visita de inyección “bimestral”.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 2 meses (± 7 días) después de las últimas inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección bimestral

Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2 (mes 3)	≤ 2 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 2 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.
Inyección 3 o subsiguiente (del mes 5 en adelante)	≤ 3 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 3 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Transición de REKAMBYS® a otro tratamiento contra el VIH

Se debe iniciar un régimen antirretroviral totalmente supresor a más tardar un mes después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma mensual y a más tardar 2 meses después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma bimestral.

Si se sospecha un fallo virológico, debe iniciarse un régimen alternativo lo más pronto posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006694 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión CCDS 25 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20221199672
- Información para prescribir versión CCDS 25 de Febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20221199672

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2021, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar nueva forma farmacéutica y la nueva concentración del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de suspensión Inyectable de Liberación Prolongada contiene Rilpivirina 300 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones

REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) y sin sospecha o certeza de resistencia a rilpivirina o cabotegravir.

Contraindicaciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a rilpivirina o a cualquier de los excipientes.

REKAMBYs® no debe coadministrarse con los siguientes medicamentos, ya que se pueden presentar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción de la enzima CYP3A), lo cual puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico de REKAMBYs® (ver sección Interacciones):

- los anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*).

Cuando se administre rilpivirina oral, los inhibidores de la bomba de protones también están contraindicados.

Asimismo, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir.

Precauciones y Advertencias

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir rilpivirina con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Concentraciones residuales y riesgo de resistencia después de la discontinuación del tratamiento

Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (más de 12 meses) y se debe considerar desde la discontinuación de REKAMBYs® (ver sección Interacciones, Embarazo, lactancia y fertilidad).

Para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral es esencial adoptar un esquema alterno antirretroviral totalmente inhibidor máximo un mes después de la última inyección de REKAMBYs® cuando se administra mensualmente y máximo 2 meses después de la última inyección de REKAMBYs® cuando se administra bimestralmente. Si se sospecha fracaso virológico, se debe iniciar un esquema alterno tan pronto como sea posible.

Reacciones de post-inyección

En estudios clínicos, se reportaron reacciones de post-inyección serias minutos después de la inyección de rilpivirina, incluyendo disnea, agitación, calambres

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



abdominales, rubefacción, sudoración, boca entumecida y cambios en la presión arterial. Estos eventos se presentaron en aproximadamente 0.01 % de las inyecciones (4/39626) y en menos del 0.5 % (4/1667) de los sujetos que recibieron inyecciones.

Estos eventos empezaron a resolverse pocos minutos después de la inyección y pudieron haber estado asociados con la administración intravenosa involuntaria (parcial).

Siga con cuidado las instrucciones de uso cuando prepare y administre REKAMBY® para evitar la administración intravenosa accidental. Si un paciente experimenta una reacción post- inyección, monitoree y trate según esté clínicamente indicado.

Transmisión de VIH

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce de manera considerable el riesgo de transmisión sexual, no se puede descartar un riesgo residual. Deben adoptarse precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las directrices de guías nacionales.

Efectos cardiovasculares

REKAMBY® se debe usar con precaución si se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de "Torsade de Pointes". A dosis supratrapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), la rilpivirina oral se asoció con una prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG). La rilpivirina oral a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. La concentración plasmática de rilpivirina tras la inyección de REKAMBY® es comparable a la observada durante el tratamiento oral con rilpivirina.

Coinfección con VHB/VHC

En los estudios de REKAMBY® se excluyeron a los pacientes coinfectados con hepatitis B. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBY® en pacientes coinfectados por hepatitis B. En pacientes coinfectados con hepatitis B tratados con rilpivirina oral, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados con hepatitis B. Los médicos deben consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para el manejo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.

Se dispone de datos limitados en pacientes coinfectados por hepatitis C. La incidencia de aumento de los niveles de enzimas hepáticas fue mayor entre los pacientes coinfectados por hepatitis C tratados con rilpivirina oral que entre los pacientes tratados con rilpivirina oral no coinfectados por hepatitis C.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición farmacocinética de la rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue comparable a la de los pacientes no coinfectados por hepatitis C. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes coinfectados por hepatitis C.

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que REKAMBYS® o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo que, los pacientes deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Reacciones adversas

Reacciones adversas de los estudios clínicos

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados como asociados de manera razonable con el uso de rilpivirina de acuerdo con la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera fidedigna una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se identificaron las reacciones adversas (RAs) de REKAMBYS® más la inyección de cabotegravir de los estudios clínicos de fase III/IIIb y están descritos en la Tabla 6: 201584, FLAIR y 201585, ATLAS (análisis combinado, N = 591) y 207966, ATLAS 2-M (N = 1045) a la semana 48. Se identificaron RAs adicionales durante estudios anteriores en los programas de rilpivirina oral. Las inyecciones de REKAMBYS® más cabotegravir se administraron como un esquema de combinación (administración mensual o bimestral). Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios de fase III/IIIb, la categoría de frecuencia más alta es la que se cita en la Tabla 6.

Las RAs reportadas con mayor frecuencia de los estudios con administración mensual fueron las reacciones en el lugar de inyección (hasta 84 %), cefalea (hasta 12 %) y fiebre (10 %).

Las RAs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con administración bimestral fueron las reacciones en el lugar de inyección (76 %), cefalea (7 %) y fiebre (7 %).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las RAs se describen por clase de órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina en combinación con cabotegravir

Clase de órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs por el esquema de CAB+RPV
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómito, dolor abdominal ² , flatulencia, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema ³
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (dolor y malestar, nódulo del sitio, induración), fiebre ⁵
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, temperatura, hematoma), fatiga, astenia, malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Transaminasas elevadas

1. La frecuencia de los RAs identificados se basa en todas las ocurrencias reportadas de los eventos y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.
2. Dolor abdominal incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
3. Exantema incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Exantema, exantema eritematoso, exantema generalizada, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



4. Las reacciones en el lugar de inyección descritas en la tabla se reportaron en 2 sujetos o más.
5. Fiebre incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Sensación de calor, incremento de la temperatura corporal, fiebre. La mayoría de los eventos de fiebre se reportaron en la semana siguiente a las inyecciones.

Para reacciones adversas adicionales registradas con EDURANT®, ver la información de prescribir de EDURANT®:

El perfil de seguridad general en la semana 96 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el lugar de inyección (ISR, por sus siglas en inglés)

En cada uno de los tres estudios de fase III/IIIb, hasta el 1 % de los sujetos discontinuó el tratamiento con las inyecciones de rilpivirina y cabotegravir debido a ISRs.

Cuando se administraron mensualmente, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. Cuando se administraron bimestralmente, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

Las reacciones en el lugar de inyección fueron por lo general leves (grado 1, 70 a 75 % de los sujetos) o moderadas (grado 2, 27 a 36 % de los sujetos). Un 3-4 % de los sujetos experimentaron ISRs severas (grado 3) y ningún sujeto experimentó ISRs de grado 4. La mediana de la duración de los eventos de ISRs globales fue 3 días. El porcentaje de sujetos que reportó ISRs disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En el momento de la valoración de la semana 48, los sujetos en los estudios de fase III FLAIR y ATLAS, que recibieron rilpivirina más cabotegravir aumentaron una mediana de 1.5 kg en el peso; aquellos que se encontraron en el grupo con el esquema antirretroviral actual (CAR) aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis combinado). En los estudios individuales de fase III FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos con rilpivirina más cabotegravir fueron de 1.3 kg y 1.8 kg, respectivamente, en comparación con 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos con CAR. En el momento de la valoración de la semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana del aumento de peso en los grupos con administración mensual y bimestral de rilpivirina más cabotegravir fue de 1.0 kg.

Cambios en el análisis bioquímico

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron niveles incrementados de lipasas durante los estudios clínicos con REKAMBYS® más cabotegravir; los incrementos de lipasa de grado 3 y 4 ocurrieron con una mayor incidencia con REKAMBYS® más cabotegravir en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no conllevaron a la discontinuación. Se reportaron elevaciones asintomáticas en las concentraciones de creatina-cinasa (CPK, por sus siglas en inglés), principalmente relacionadas con el ejercicio, en el tratamiento de rilpivirina más cabotegravir.

Se observaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron rilpivirina más cabotegravir durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a cuadros de hepatitis viral aguda. Pocos sujetos con el tratamiento de rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas atribuidas a una sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco; estos cambios fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en la concentración de bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no son considerados clínicamente importantes ya que es muy probable que reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina indirecta por una vía de depuración común (UGT1A1).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Los pacientes con coinfección por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con REKAMBYS®. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes con coinfección por hepatitis B. Los médicos deben referirse a las directrices actuales de tratamiento para el manejo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B.

Existe información limitada sobre REKAMBYS® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C. Los pacientes coinfectados con hepatitis C, sin infección crónica avanzada por hepatitis C, no tuvieron un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir en comparación con los pacientes infectados solo con VIH.

En pacientes coinfectados con hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación en la concentración de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados por hepatitis B o C. La exposición farmacocinética de rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue similar a la de los pacientes sin coinfección (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden por lo tanto afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo cual potencialmente reduciría el efecto terapéutico de REKAMBYSTM. La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inhiben el CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

Se estima que rilpivirina no tiene un efecto clínicamente importante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

REKAMBYS®, en combinación con la inyección de cabotegravir, está destinado a ser utilizado como un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a las interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales. Desde una perspectiva de interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de discontinuar la administración de REKAMBYS®.

Tabla de interacciones

Las interacciones establecidas y teóricas seleccionadas entre rilpivirina (cuando se administra como inyección IM) y otros medicamentos coadministrados se describen en la Tabla 5 y se basan en los estudios realizados con rilpivirina oral o son potenciales interacciones farmacológicas (el incremento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, no aplicable como “NA”).

Tabla 5: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIVIRALES		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↓ 8 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Ribavirina	No se ha estudiado. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBY® no debe utilizarse en combinación con estos anticonvulsivantes debido a que la coadministración puede producir pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
Medicamentos por áreas terapéuticas		
Interacción		
Cambio en la media geométrica (%) ^Ω		
Recomendaciones relacionadas con la coadministración		
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (Inducción de CYP3A debido a la alta dosis de rilpivirina en el estudio.) rilpivirina AUC ↑ 49 % rilpivirina C _{min} ↑ 76 % rilpivirina C _{max} ↑ 30 % (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se ha estudiado. El uso concomitante de REKAMBY® con antifúngicos azólicos puede incrementar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina*# 300 mg una vez al día	rifabutina AUC ↔ rifabutina C _{min} ↔ rifabutina C _{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{min} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{max} ↔	REKAMBY® no debe ser utilizado en combinación con rifabutina ya que no se han establecido recomendaciones posológicas específicas. Es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
300 mg una vez al día (+ 25 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↓ 42 % rilpivirina C _{min} ↓ 48 % rilpivirina C _{max} ↓ 31 %	
300 mg una vez al día (+ 50 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↑ 16 % [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↑ 43 % [£] [£] En comparación con 25 mg una vez al día de rilpivirina sola. (inducción de enzimas CYP3A.)	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Rifampicina 600 mg una vez al día	rifampicina AUC ↔ rifampicina C_{min} NA rifampicina C_{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9 % 25-desacetil-rifampicina C_{min} NA 25-desacetil-rifampicina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80 % rilpivirina C_{min} ↓ 89 % rilpivirina C_{max} ↓ 69 % (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con rifampicina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
Rifapentina	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con rifapentina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se ha estudiado. Se espera un incremento en la exposición a rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	Cuando sea posible, se deben considerar alternativas tales como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES o corticoesteroides		
Dexametasona (sistémica, excepto por el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>). Se deben considerar alternativas, especialmente para uso a largo plazo.
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS		
Metadona 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C_{min} ↓ 22 % R(-) metadona C_{max} ↓ 14 % S(+) metadona AUC ↓ 16 % S(+) metadona C_{min} ↓ 21 % S(+) metadona C_{max} ↓ 13 % rilpivirina AUC ↔ ^ε rilpivirina C_{min} ↔ ^ε rilpivirina C_{max} ↔ ^ε ^ε Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis cuando se inicia la coadministración de metadona. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que el tratamiento de mantenimiento con metadona podría requerir ajustes en algunos pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con productos que contengan hierba de San Juan debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol 500 mg dosis única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0.035 mg una vez al día Noretisterona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17 % noretisterona AUC ↔ noretisterona C _{min} ↔ noretisterona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↔ [£] [£] Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis.
INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15 % atorvastatina C _{max} ↑ 35 % rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9 %	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatin Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dosis única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{mín} NA sildenafil C _{máx} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{mín} ↔ rilpivirina C _{máx} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Vardenafil Tadalafil	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Ω % de incremento/disminución de acuerdo con los estudios de interacción farmacológica con rilpivirina oral.

***** La interacción entre rilpivirina y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas son previstas.

Este estudio de interacción se realizó con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina oral evaluando el máximo efecto sobre el medicamento coadministrado. La recomendación posológica aplica para el esquema posológico recomendado de REKAMBY®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre una interacción farmacodinámica potencial entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma. En un estudio de sujetos sanos, las dosis supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg al día y 300 mg al día) prolongaron el intervalo QTc en el electrocardiograma. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBY® son similares a aquellas alcanzadas con EDURANT® a una dosis de 25 mg al día (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

REKAMBY® debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un medicamento con riesgo a desarrollar Torsade de Pointes.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBY® en pacientes pediátricos. No se recomienda el tratamiento con REKAMBY® en esta población.

Ancianos (≥ 65 años)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requieren ajusten en la dosis de REKAMBYS® en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de REKAMBYS® con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No se incluyeron sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en los estudios de fase 3. No se dispone de datos de sujetos recibiendo diálisis, pero no es previsible que se produzcan diferencias en la farmacocinética de esta población.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBYS® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderado (puntuación en la escala de Child-Pugh A o B). REKAMBYS® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación en la escala de Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario

Dosis y Administración

REKAMBYS® siempre debe ser coadministrado con la inyección de cabotegravir. Por lo tanto, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir inyectable.

Antes de iniciar la administración de REKAMBYS®, el profesional de la salud debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el esquema posológico requerido de la inyección y aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración con el fin de mantener la supresión virológica, reducir el riesgo de rebote viral y evitar el desarrollo potencial de resistencias asociadas con las dosis omitidas.

Método de administración

Solo para inyección intramuscular (IM) en el glúteo. No inyectar por vía intravenosa. REKAMBYS® debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar REKAMBYS®, el profesional de la salud debe considerar el índice de masa corporal (IMC) del paciente para garantizar que la longitud de la aguja sea

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. Las inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir deben administrarse en lugares de inyección separados en los glúteos durante la misma visita.

Posología

Fase de inducción oral

EDURANT® está recomendado por aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) en pacientes con supresión virológica antes de iniciar la administración de REKAMBYS® para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina. Se debe tomar una tableta de EDURANT® de 25 mg una vez al día con los alimentos y se debe administrar con una tableta de cabotegravir de 30 mg una vez al día. Se debe consultar la información para prescribir de EDURANT®.

Administración mensual

Inyección inicial (dosis de 3 mL)

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg).

Inyecciones subsiguientes (dosis de 2 mL)

Después de la inyección inicial, la dosis de las inyecciones subsiguientes de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular mensual única de 2 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del programa mensual de inyección de 2 mL.

Tabla 1: Esquema de inyección mensual recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales IM	Inyecciones subsiguientes IM
	Durante el mes 1	En el mes 2	Del mes 3 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Administración bimestral

Inyecciones iniciales (dosis de 3 mL)

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) (mes 2). Un mes después (mes 3), se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 3 mL (900 mg). Los pacientes podrán recibir la segunda inyección de 3 mL (900 mg) hasta por 7 días antes o después de la fecha de la fecha programada de dosificación.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inyecciones subsiguientes (dosis de 3 mL)

Después de la segunda inyección inicial, la dosis recomendadas de las inyecciones subsiguientes de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) administrada bimestralmente iniciando en el mes 5. Los pacientes podrán recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del esquema de inyección bimestral de 3 mL.

Tabla 2: Esquema de inyección bimestral recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales (un mes de diferencia) IM	Inyecciones subsiguientes (2 meses de diferencia) IM
	Durante el mes 1 (al menos 28 días)	En el mes 2 y el mes 3	Del mes 5 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones mensuales a bimestrales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente mensual a un esquema de inyección subsiguiente bimestral deben recibir una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) de REKAMBYS® un mes después de la última inyección subsiguiente de 2 mL (600 mg) y posteriormente 3 mL (900 mg) en forma bimestral.

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones bimestrales a mensuales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente bimestral a un esquema de inyección subsiguiente mensual deben recibir una inyección intramuscular única de 2 mL (600 mg) de REKAMBYS® dos meses después de la última inyección subsiguiente de 3 mL (900 mg) y posteriormente 2 mL (600 mg) en forma mensual.

Dosis omitida(s)

Se recomienda en gran medida el cumplimiento del esquema de inyección. Los pacientes que omitan una visita de inyección deben ser clínicamente reevaluados para garantizar que la reanudación del tratamiento sea adecuada. Ver Tablas 3 y 4 para las recomendaciones posológicas después de una inyección omitida.

Inyección mensual omitida

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si no se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas de inyecciones mensuales consecutivas.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 1 mes ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg) tan pronto como sea posible.
> 2 meses:	Reiniciar el tratamiento con la dosis de 3 mL (900 mg), y luego continuar siguiendo el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg).

Inyección bimestral omitida

Sino se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar el tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar una visita de inyección “bimestral”.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 2 meses ($\pm$ 7 días) después de las últimas inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección bimestral



Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2 (mes 3)	≤ 2 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 2 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.
Inyección 3 o subsiguiente (del mes 5 en adelante)	≤ 3 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 3 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.

Transición de REKAMBYS® a otro tratamiento contra el VIH

Se debe iniciar un régimen antirretroviral totalmente supresor a más tardar un mes después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma mensual y a más tardar 2 meses después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma bimestral.

Si se sospecha un fallo virológico, debe iniciarse un régimen alternativo lo más pronto posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 PERIOLIMEL N 4 E

Expediente :20033290
Radicado :20201165184 / 20201189155
Fecha :15/10/2020
Interesado : LABORATORIOS BAXTER S.A

Composición:

Cada 100 mL de EMULSION contiene:

Aceite de oliva refinado + aceite de soya refinado 3,00 g,
L-alanina 0,366 g,
L-arginina 0,248 g,
Ácido aspártico 0,073 g,
Ácido glutámico 0,126 g,
Glicina 0,176 g,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



L-histidina 0,151 g,
L-isoleucina 0,126 g,
L-leucina 0,176 g,
Lisina 0,199 g equivalente a acetato de lisina 0,281 g,
L. metionina 0,126 g,
L-fenilalanina 0,176 g,
L-prolina 0,151 g,
L-serina 0,100 g,
L-treonina 0,126 g,
L-valina 0,162 g,
Acetato de sodio trihidrato 0,116 g,
Glicerofosfato de sodio monohidrato 0,191 g,
Cloruro de potasio 0,119 g,
Cloruro de magnesio hexahidratado 0,045 g,
Cloruro de calcio dihidrato 0,030 g,
Glucosa anhidra 7,5 g equivalente a glucosa monohidrato 8,250 g,
L-triptofano 0,042 g,
L-tirosina 0,006 g

Forma farmacéutica: emulsión inyectable

Indicaciones:

Nutrición parenteral para adultos y niños de más de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones:

El uso de periolimel N4E está contraindicado en las siguientes poblaciones/situaciones:

Bebés prematuros, bebés y niños menores de 2 años de edad.

Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, a los componentes del envase o a cualquiera de los ingredientes, incluidas las sustancias activas y/o los excipientes.

Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.

Hiperlipidemia grave o trastornos graves del metabolismo de los lípidos caracterizados por hipertrigliceridemia.

Hiperglucemia severa.

Las formulaciones de periolimel n4e, con electrolitos no se deben administrar a pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de sodio, potasio, magnesio, calcio y/o fósforo.

Nuevas advertencias y precauciones

"en caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria."

Advertencias

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La infusión debe interrumpirse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de una reacción alérgica (como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas o disnea).

Este producto contiene aceite de soya, el cual puede raramente causar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre los cacahuets y la soya.

Las soluciones que contengan dextrosa deben usarse con precaución en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz.

Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio por vía intravenosa, incluido periolimel n4e, a través de la misma línea de infusión (ej., mediante un conector en y) debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-sal de calcio.

Si se usa la misma línea de infusión para la administración secuencial, la línea debe enjuagarse completamente con un líquido compatible entre infusiones.

Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan émbolos vasculares pulmonares e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales. La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados en el torrente sanguíneo.

Además de la inspección de la solución, el equipo de infusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados.

Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la infusión y debe iniciarse la evaluación médica.

No se deben realizar adiciones a la bolsa sin antes verificar la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podría provocar la oclusión vascular (consulte las secciones incompatibilidades e instrucciones de uso/manipulación).

Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas. La monitorización sintomática y de laboratorio cuidadosa para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e hiperglucemia puede ayudar a reconocer infecciones tempranas. La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.

Se ha reportado el "síndrome de sobrecarga de grasa" con productos similares. Esto puede ser causado por una administración inadecuada (ej., una sobredosis y/o velocidad de infusión más alta que la recomendada, consulte la sección sobredosis); sin embargo, los signos y síntomas de este síndrome también pueden ocurrir cuando el producto se administra de acuerdo con las instrucciones. La capacidad reducida o limitada de metabolizar los lípidos contenidos en periolimel n4e acompañado de una depuración

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plasmática prolongada puede provocar un síndrome de sobrecarga de grasa. Este síndrome se asocia con un deterioro repentino en la condición clínica del paciente y se caracteriza por hallazgos como fiebre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, hiperlipidemia, infiltración grasa en el hígado (hepatomegalia), deterioro de la función hepática y manifestaciones del sistema nervioso central (por ejemplo, coma). El síndrome generalmente es reversible cuando se detiene la infusión de la emulsión de lípidos.

Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones. Este síndrome ha sido reportado con productos similares. Estos cambios pueden ocurrir dentro de las 24 a 48 horas; la nutrición parenteral también debe iniciarse de forma lenta y cuidadosa, mientras se monitorean de cerca y se ajustan los niveles de líquidos, electrolitos, oligoelementos y vitaminas.

Si la mezcla final es hipertónica, puede causar irritación de la vena cuando se administra en una vena periférica.

Mientras que periolimel n4e puede administrarse a través de una vena periférica, se puede desarrollar tromboflebitis. El sitio de inserción del catéter debe monitorizarse diariamente para detectar signos locales de tromboflebitis.

No conecte las bolsas en serie para evitar la embolia gaseosa debido al posible gas residual contenido en la bolsa principal.

Precauciones

No agregue otros medicamentos o sustancias a uno de los tres componentes de la bolsa ni a la emulsión reconstituida sin antes confirmar su compatibilidad y la estabilidad de la preparación resultante (en particular, la estabilidad de la emulsión lipídica).

Monitoree el balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, los triglicéridos séricos, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre, la función hepática y renal y el hemograma, incluidas las plaquetas y los parámetros de la coagulación durante el tratamiento.

Cardiovascular

Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado del fluido debe ser monitorizado de cerca.

Gastrointestinal

Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, incluida colestasis o enzimas hepáticas elevadas. Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados de cerca.

Endocrino y metabolismo

Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos la administración de nutrientes inadecuados o excesivos o de una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe controlar con regularidad las concentraciones séricas de triglicéridos y la capacidad del cuerpo para metabolizar los lípidos. Si se sospecha una anomalía en el metabolismo de los lípidos, se recomienda el control de los triglicéridos en suero según sea clínicamente necesario.

En caso de hiperglucemia, la velocidad de infusión de periolimel n4e debe ajustarse y/o administrarse insulina. (consulte la sección sobredosis).

Insuficiencia hepática

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de desarrollar o empeorar trastornos neurológicos asociados con la hiperamonemia. Se necesitan pruebas clínicas y de laboratorio regulares, especialmente los parámetros de la función hepática, el control de la glucosa en sangre, los electrolitos y los triglicéridos.

Renal

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.

Se deben corregir los trastornos severos de equilibrio de agua y electrolitos, los estados de sobrecarga de líquidos severos y los trastornos metabólicos graves antes de comenzar la infusión.

Precauciones especiales en pediatría:

En el caso de la administración en niños mayores de 2 años, es esencial usar una bolsa cuyo volumen corresponda a la dosis diaria.

Periolimel n4e no es adecuado para su uso en niños menores de 2 años porque:

La ingesta de glucosa es demasiado baja, lo que lleva a una baja relación glucosa / grasa,

La ausencia de cisteína hace que el perfil de aminoácidos sea inapropiado,

La concentración de calcio es muy baja,

Los volúmenes de la bolsa no son apropiados

En niños mayores de 2 años, la cantidad de fosfato limita la ingesta diaria; por lo tanto, es necesario proporcionar un suplemento de macronutrientes y calcio. La velocidad máxima de infusión es de 4,3 ml / kg / hora en niños de 2 a 18 años de edad, la suplementación con oligoelementos y vitaminas siempre es necesaria. Se deben usar fórmulas pediátricas.

Para prevenir los riesgos asociados con tasas de infusión excesivamente rápidas, es aconsejable seguir una infusión continua y controlada.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión ccds40220190702 allegado mediante radicado No. 20201189155

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y forma de administración

Forma de administración

Para un solo uso.

Se recomienda que, después de abrir la bolsa, el contenido se use inmediatamente y no se almacene para la perfusión posterior.

Consulte las instrucciones sobre la administración, preparación y manejo de la emulsión para perfusión. (Consulte la Sección Instrucciones de uso/manipulación).

Debido a su baja osmolaridad, PERIOLIMEL N4E puede administrarse a través de una vena periférica o central.

Aunque hay un contenido natural de oligoelementos y vitaminas en el producto, los niveles son insuficientes para cumplir con los requisitos del cuerpo. Los elementos trazas y vitaminas deben ser agregados en cantidades suficientes para cumplir con los requerimientos individuales del paciente y para evitar el desarrollo de deficiencias.

Posología

La dosificación depende del gasto de energía, el estado clínico del paciente, el peso corporal y la capacidad de metabolizar los componentes de PERIOLIMEL N4E, así como energía o proteínas adicionales administradas por vía oral/enteral. Por lo tanto, el tamaño de la bolsa debe elegirse en consecuencia.

Los requisitos diarios promedio para los adultos son:

- 0.16 a 0.35 g de nitrógeno/kg de peso corporal (1 a 2 g de aminoácidos/kg) dependiendo del estado nutricional del paciente y el grado de estrés catabólico.
- 20 a 40 kcal/kg
- 20 a 40† ml de líquido/kg, o 1 a 1,5 ml por kcal gastada.

† Esto depende de no alimentar en exceso las calorías o proteínas del paciente

En adultos

Dosis máxima diaria

Usualmente la velocidad de flujo es incrementada gradualmente durante la primera hora sin exceder los 3,2 mL/kg/hora.

Debido al volumen de fluidos, la dosis máxima diaria es de 40 mL/kg de peso corporal (equivalente a 1,012 g de aminoácidos, 3,0 g de glucosa y 1,2 g de lípidos por kg), es decir, 2.800 mL de la emulsión para perfusión para un paciente que pese 70 kg.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las directrices para la velocidad máxima por hora recomendada de perfusión y el volumen por día para pacientes pediátricos son:

Dosis Máxima Diaria

Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^b PERIOLI MEL N4E	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^b PERIOLI MEL N4E
Líquidos (mL/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	45
Aminoácidos (g/kg/d)	1 – 2 (hasta 2.5)	1.1	1 – 2	1.1
Glucosa (g/kg/d)	1.4 - 8.6	3.4	0.7 - 5.8	3.4
Lípidos (g/kg/d)	0.5 – 3	1.4	0.5 – 2 (hasta 3)	1.4
Energía total (kcal/kg/d)	30-75	31.5	20-55	31.5

- a. Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR
b. La concentración de Magnesio es el factor límite para la dosis máxima diaria en los dos grupos de edades

Velocidad Máxima por hora

Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^b PERIOLI MEL N4E	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^c PERIOLI MEL N4E
Líquidos (mL/kg/h)	N/A	4.3	N/A	3.2
Aminoácidos (g/kg/h)	0.20	0.11	0.12	0.08
Glucosa (g/kg/h)	0.36	0.33	0.24	0.24
Lípidos (g/kg/h)	0.13	0.13	0.13	0.10

- a. Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR
b. La concentración de Lípidos es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 2 a 11 años de edad.
c. La concentración de Glucosa es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 12 a 18 años de edad.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis máxima diaria no debe excederse en pacientes adultos y pediátricos. Debido a la composición estática de la bolsa multi-cámara, la capacidad de satisfacer simultáneamente todas las necesidades de nutrientes del paciente puede no ser posible. Puede existir situaciones clínicas en las cuales los pacientes requieran cantidades de nutrientes que varíen de la composición de la bolsa estática. En esta situación, debe tenerse en cuenta el impacto de cualquier ajuste de volumen (dosis) y el efecto resultante tendrá en la dosificación de todos los demás componentes de nutrientes de PERIOLIMEL N4E.

La velocidad de flujo debe aumentarse gradualmente durante la primera hora. El índice de flujo de administración debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se administre, la ingesta diaria de volumen y la duración de la perfusión. (Consulte la Sección Sobredosis).

La duración recomendada de la perfusión para una bolsa de nutrición parenteral es de 12 a 24 horas. El tratamiento con nutrición parenteral puede continuarse durante el tiempo que lo requiera la condición del paciente.

Nuevas contraindicaciones

El uso de PERIOLIMEL N4E está contraindicado en las siguientes poblaciones/situaciones:

- Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, a los componentes del envase o a cualquiera de los ingredientes, incluidas las sustancias activas y/o los excipientes.
- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.
- Hiperlipidemia grave o trastornos graves del metabolismo de los lípidos caracterizados por Hipertrigliceridemia.
- Hiperglucemia severa.
- Las formulaciones de PERIOLIMEL N4E, con electrolitos no se deben administrar a pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de sodio, potasio, magnesio, calcio y/o fósforo.
- En neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos años.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

- La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de una reacción alérgica (como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas o disnea).
- Las soluciones que contengan dextrosa deben usarse con precaución en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz.
- Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio por vía intravenosa, incluido PERIOLIMEL N4E, a través de la misma línea

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de perfusión (Ej., mediante un conector en Y) debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-sal de calcio.

Si se usa la misma línea de perfusión para la administración secuencial, la línea debe enjuagarse completamente con un líquido compatible entre infusiones.

- Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan émbolos vasculares pulmonares e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales. La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados en el torrente sanguíneo. Además de la inspección de la solución, el equipo de perfusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados.

Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la perfusión y debe iniciarse la evaluación médica.

- No se deben realizar adiciones a la bolsa sin antes verificar la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podría provocar la oclusión vascular (Consulte las Secciones Incompatibilidades e Instrucciones de uso/manipulación).
- Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la Hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas. La monitorización sintomática y de laboratorio cuidadosa para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e Hiperglucemia puede ayudar a reconocer infecciones tempranas. La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.
- El "síndrome de sobrecarga de grasa" puede ser causado por una administración inadecuada (Ej., Una sobredosis y/o velocidad de perfusión más alta que la recomendada, consulte las Secciones Reacciones Adversas y Sobredosis); sin embargo, los signos y síntomas de este síndrome también pueden ocurrir cuando el producto se administra de acuerdo con las instrucciones. La capacidad reducida o limitada de metabolizar los lípidos contenidos en PERIOLIMEL N4E acompañado de una depuración plasmática prolongada puede provocar un síndrome de sobrecarga de grasa. Este síndrome se asocia con un deterioro repentino en la condición clínica del paciente y se caracteriza por hallazgos como fiebre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, Hiperlipidemia, infiltración grasa en el hígado (hepatomegalia), deterioro de la función hepática y

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



manifestaciones del sistema nervioso central (por ejemplo, coma). El síndrome generalmente es reversible cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos.

- Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones. Este síndrome ha sido reportado con productos similares.
- Si la mezcla final es Hipertónica, puede causar irritación de la vena cuando se administra en una vena periférica.
- Mientras que PERIOLIMEL N4E puede administrarse a través de una vena periférica, se puede desarrollar tromboflebitis. El sitio de inserción del catéter debe monitorizarse diariamente para detectar signos locales de tromboflebitis.
- No conecte las bolsas en serie para evitar la embolia gaseosa debido al posible gas residual contenido en la bolsa principal.

PRECAUCIONES

- No agregue otros medicamentos o sustancias a uno de los tres componentes de la bolsa ni a la emulsión reconstituida sin antes confirmar su compatibilidad y la estabilidad de la preparación resultante (en particular, la estabilidad de la emulsión lipídica).
- Monitoree el balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, los triglicéridos séricos, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre, la función hepática y renal y el hemograma, incluidas las plaquetas y los parámetros de la coagulación durante el tratamiento.

Cardiovascular

- Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado del fluido debe ser monitorizado de cerca.

Gastrointestinal

- Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, incluida colestasis o enzimas hepáticas elevadas. Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados de cerca.

Endocrino y Metabolismo

- Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos la administración de nutrientes inadecuados o excesivos o de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.

- Se debe controlar con regularidad las concentraciones séricas de triglicéridos y la capacidad del cuerpo para metabolizar los lípidos. Si se sospecha una anomalía en el metabolismo de los lípidos, se recomienda el control de los triglicéridos en suero según sea clínicamente necesario.
- En caso de Hiperglucemia, la velocidad de perfusión de PERIOLIMEL N4E debe ajustarse y/o administrarse insulina. (Consulte la Sección Sobredosis).

Renal

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.
- Se deben corregir los trastornos severos de equilibrio de agua y electrolitos, los estados de sobrecarga de líquidos severos y los trastornos metabólicos graves antes de comenzar la perfusión.

Pediatría:

- No se han realizado estudios en la población pediátrica.

Interferencia con pruebas de laboratorio

- Los lípidos contenidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio (vea sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Población geriátrica

En general, la selección de dosis para un paciente geriátrico debe realizarse con precaución y reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración

Para un solo uso.

Se recomienda que, después de abrir la bolsa, el contenido se use inmediatamente y no se almacene para la perfusión posterior.

Consulte las instrucciones sobre la administración, preparación y manejo de la emulsión para perfusión. (Consulte la Sección Instrucciones de uso/manipulación).

Debido a su baja osmolaridad, PERIOLIMEL N4E puede administrarse a través de una vena periférica o central.

Aunque hay un contenido natural de oligoelementos y vitaminas en el producto, los niveles son insuficientes para cumplir con los requisitos del cuerpo. Los elementos trazas y vitaminas deben ser agregados en cantidades suficientes para cumplir con los requerimientos individuales del paciente y para evitar el desarrollo de deficiencias.

Posología

La dosificación depende del gasto de energía, el estado clínico del paciente, el peso corporal y la capacidad de metabolizar los componentes de PERIOLIMEL N4E, así como energía o proteínas adicionales administradas por vía oral/enteral. Por lo tanto, el tamaño de la bolsa debe elegirse en consecuencia.

Los requisitos diarios promedio para los adultos son:

- **0.16 a 0.35 g de nitrógeno/kg de peso corporal (1 a 2 g de aminoácidos/kg) dependiendo del estado nutricional del paciente y el grado de estrés catabólico.**
- **20 a 40 kcal/kg**
- **20 a 40† ml de líquido/kg, o 1 a 1,5 ml por kcal gastada.**

† Esto depende de no alimentar en exceso las calorías o proteínas del paciente

En adultos

Dosis máxima diaria

Usualmente la velocidad de flujo es incrementada gradualmente durante la primera hora sin exceder los 3,2 mL/kg/hora.

Debido al volumen de fluidos, la dosis máxima diaria es de 40 mL/kg de peso corporal (equivalente a 1,012 g de aminoácidos, 3,0 g de glucosa y 1,2 g de lípidos por kg), es decir, 2.800 mL de la emulsión para perfusión para un paciente que pese 70 kg.

Las directrices para la velocidad máxima por hora recomendada de perfusión y el volumen por día para pacientes pediátricos son:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis Máxima Diaria

Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^b PERIOLI MEL N4E	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^b PERIOLI MEL N4E
Líquidos (mL/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	45
Aminoácidos (g/kg/d)	1 – 2 (hasta 2.5)	1.1	1 – 2	1.1
Glucosa (g/kg/d)	1.4 - 8.6	3.4	0.7 - 5.8	3.4
Lípidos (g/kg/d)	0.5 – 3	1.4	0.5 – 2 (hasta 3)	1.4
Energía total (kcal/kg/d)	30-75	31.5	20-55	31.5

c. Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

d. La concentración de Magnesio es el factor límite para la dosis máxima diaria en los dos grupos de edades

Velocidad Máxima por hora

Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^b PERIOLI MEL N4E	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^b PERIOLI MEL N4E
Líquidos (mL/kg/h)	N/A	4.3	N/A	3.2
Aminoácidos (g/kg/h)	0.20	0.11	0.12	0.08
Glucosa (g/kg/h)	0.36	0.33	0.24	0.24
Lípidos (g/kg/h)	0.13	0.13	0.13	0.10

d. Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

e. La concentración de Lípidos es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 2 a 11 años de edad.

f. La concentración de Glucosa es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 12 a 18 años de edad.

La dosis máxima diaria no debe excederse en pacientes adultos y pediátricos. Debido a la composición estática de la bolsa multi-cámara, la capacidad de satisfacer simultáneamente todas las necesidades de nutrientes del paciente puede no ser

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



posible. Puede existir situaciones clínicas en las cuales los pacientes requieran cantidades de nutrientes que varíen de la composición de la bolsa estática. En esta situación, debe tenerse en cuenta el impacto de cualquier ajuste de volumen (dosis) y el efecto resultante tendrá en la dosificación de todos los demás componentes de nutrientes de PERIOLIMEL N4E.

La velocidad de flujo debe aumentarse gradualmente durante la primera hora. El índice de flujo de administración debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se administre, la ingesta diaria de volumen y la duración de la perfusión. (Consulte la Sección Sobredosis).

La duración recomendada de la perfusión para una bolsa de nutrición parenteral es de 12 a 24 horas. El tratamiento con nutrición parenteral puede continuarse durante el tiempo que lo requiera la condición del paciente.

Nuevas contraindicaciones

El uso de PERIOLIMEL N4E está contraindicado en las siguientes poblaciones/situaciones:

- Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, a los componentes del envase o a cualquiera de los ingredientes, incluidas las sustancias activas y/o los excipientes.
- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.
- Hiperlipidemia grave o trastornos graves del metabolismo de los lípidos caracterizados por Hipertrigliceridemia.
- Hiperglucemia severa.
- Las formulaciones de PERIOLIMEL N4E, con electrolitos no se deben administrar a pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de sodio, potasio, magnesio, calcio y/o fósforo.
- En neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos años.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

- La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de una reacción alérgica (como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas o disnea).
- Las soluciones que contengan dextrosa deben usarse con precaución en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio por vía intravenosa, incluido PERIOLIMEL N4E, a través de la misma línea de perfusión (Ej., mediante un conector en Y) debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-sal de calcio.
Si se usa la misma línea de perfusión para la administración secuencial, la línea debe enjuagarse completamente con un líquido compatible entre infusiones.
- Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan émbolos vasculares pulmonares e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales. La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados en el torrente sanguíneo. Además de la inspección de la solución, el equipo de perfusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados.
Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la perfusión y debe iniciarse la evaluación médica.
- No se deben realizar adiciones a la bolsa sin antes verificar la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podría provocar la oclusión vascular (Consulte las Secciones Incompatibilidades e Instrucciones de uso/manipulación).
- Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la Hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas. La monitorización sintomática y de laboratorio cuidadosa para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e Hiperglucemia puede ayudar a reconocer infecciones tempranas. La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.
- El "síndrome de sobrecarga de grasa" puede ser causado por una administración inadecuada (Ej., Una sobredosis y/o velocidad de perfusión más alta que la recomendada, consulte las Secciones Reacciones Adversas y Sobredosis); sin embargo, los signos y síntomas de este síndrome también pueden ocurrir cuando el producto se administra de acuerdo con las instrucciones. La capacidad reducida o limitada de metabolizar los lípidos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contenidos en PERIOLIMEL N4E acompañado de una depuración plasmática prolongada puede provocar un síndrome de sobrecarga de grasa. Este síndrome se asocia con un deterioro repentino en la condición clínica del paciente y se caracteriza por hallazgos como fiebre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, Hiperlipidemia, infiltración grasa en el hígado (hepatomegalia), deterioro de la función hepática y manifestaciones del sistema nervioso central (por ejemplo, coma). El síndrome generalmente es reversible cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos.

- Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones.

Este síndrome ha sido reportado con productos similares.

- Si la mezcla final es Hipertónica, puede causar irritación de la vena cuando se administra en una vena periférica.
- Mientras que PERIOLIMEL N4E puede administrarse a través de una vena periférica, se puede desarrollar tromboflebitis. El sitio de inserción del catéter debe monitorizarse diariamente para detectar signos locales de tromboflebitis.
- No conecte las bolsas en serie para evitar la embolia gaseosa debido al posible gas residual contenido en la bolsa principal.

PRECAUCIONES

- No agregue otros medicamentos o sustancias a uno de los tres componentes de la bolsa ni a la emulsión reconstituida sin antes confirmar su compatibilidad y la estabilidad de la preparación resultante (en particular, la estabilidad de la emulsión lipídica).
- Monitoree el balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, los triglicéridos séricos, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre, la función hepática y renal y el hemograma, incluidas las plaquetas y los parámetros de la coagulación durante el tratamiento.

Cardiovascular

- Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado del fluido debe ser monitorizado de cerca.

Gastrointestinal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, incluida colestasis o enzimas hepáticas elevadas. Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados de cerca.

Endocrino y Metabolismo

- Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos la administración de nutrientes inadecuados o excesivos o de una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.
- Se debe controlar con regularidad las concentraciones séricas de triglicéridos y la capacidad del cuerpo para metabolizar los lípidos. Si se sospecha una anomalía en el metabolismo de los lípidos, se recomienda el control de los triglicéridos en suero según sea clínicamente necesario.
- En caso de Hiperglucemia, la velocidad de perfusión de PERIOLIMEL N4E debe ajustarse y/o administrarse insulina. (Consulte la Sección Sobredosis).

Renal

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.
- Se deben corregir los trastornos severos de equilibrio de agua y electrolitos, los estados de sobrecarga de líquidos severos y los trastornos metabólicos graves antes de comenzar la perfusión.

Pediatría:

- No se han realizado estudios en la población pediátrica.

Interferencia con pruebas de laboratorio

- Los lípidos contenidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio (vea sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Población geriátrica

En general, la selección de dosis para un paciente geriátrico debe realizarse con precaución y reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión ccds40220190702 allegado mediante radicado No. 20201189155 con la información del "FOLLETO DE

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



INFORMACIÓN AL PACIENTE PERIOLIMEL N4E EMULSIÓN INYECTABLE, página 42".

3.1.9.2 URSACOL 300 MG

Expediente : 29634
Radicado : 20201257544
Fecha : 30/12/2020
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:
Cada tableta contiene 300 mg de ácido ursodesoxicólico

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síndromes colestásicos.
- tratamiento de la colestasis intrahepática en el embarazo.
- tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística.
- disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula está intacta.
- tratamiento de la cirrosis biliar primaria.
- disolución de los cálculos biliares en combinación con litotripsia.

Contraindicaciones

Embarazo. No debe usarse en presencia de inflamación aguda de la vesícula biliar, obstrucción del tracto biliar, desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado. Cuando la vesícula biliar no puede ser visualizado con rayos x, en pacientes con cálculos biliares calcificados, disturbios contráctiles de la vesícula biliar o frecuentes cólicos biliares.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología, advertencias y precauciones e interacciones y reacciones adversas para el producto de la referencia, puesto que no se encuentra el concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las precauciones y advertencia, reacciones adversas y las interacciones, e indica que, la posología para el producto de la referencia es como se menciona a continuación:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y grupo etario

Disolución de cálculos biliares

La dosis de tratamiento para la disolución de cálculos biliares es 8-10 mg/kg/día por vía oral, dividir en dos tomas. La dosis mínima efectiva es 4 mg/kg/día y, por regla general, se empieza con 8 mg/kg/día en pacientes con peso normal, y 10 mg/kg/día en pacientes obesos. En caso de que resulte un número de tabletas impar, la dosis más alta se debe tomar en la tarde.

1. Disolución de cálculos biliares:

Cuatro a seis tabletas de 150 mg, dos a tres tabletas de 300 mg o dos tabletas de 450 mg por día (600-900 mg de ácido ursodesoxicólico por día). Siempre se deben tomar dos tabletas después de la cena. Al tomar una dosis dos o tres veces al día. Cuando tome una dosis de dos tabletas al día: tome ambas tabletas preferiblemente dos horas después de la cena una hora antes de acostarse.

2. Colangitis biliar primaria (daño al tejido hepático por alteración del flujo de bilis):

Fase I-III: cuatro a ocho tabletas de 150 mg, dos a cuatro tabletas de 300 mg o dos tabletas de 450 mg por día (600-1200 mg de ácido ursodesoxicólico por día). Tome la dosis prescrita en dos o tres porciones por día después de las comidas.

Fase IV: Sobre la base del examen de la función hepática, su médico determinará si se le recetará una dosis normal, como en la fase I-III, o la mitad de esta dosis.

Niños con fibrosis quística de 6 a 18 años

3. Trastornos del hígado y del tracto biliar causados por fibrosis quística (mucoviscidosis):

Cuatro a diez tabletas de 150 mg, dos a cinco tabletas de 300 mg o dos a tres tabletas de 450 mg por día (600-1500 mg de ácido ursodesoxicólico por día).

Tome las tabletas con un vaso de leche o un pequeño refrigerio. Tome la dosis prescrita en dos o tres porciones por día después de las comidas.

Las tabletas con una puntuación se pueden dividir si tiene problemas para tragar debido al tamaño de las tabletas, de modo que la mitad de la tableta se puede tomar dos veces directamente en secuencia.

La duración del tratamiento depende del tamaño del cálculo biliar, pero no suele ser inferior a tres o cuatro meses. El tratamiento no debe interrumpirse prematuramente; incluso si los síntomas han desaparecido. Solo una radiografía o una ecografía

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pueden mostrar que los cálculos biliares están completamente disueltos. Después de que se haya demostrado con la ayuda de un ecograma que los cálculos biliares han desaparecido por completo, el tratamiento aún debe continuarse durante tres o cuatro meses.

El uso de Ácido Ursodesoxicólico en el tratamiento de la colangitis biliar primaria y de los trastornos del hígado y del sistema biliar como consecuencia de la fibrosis quística se mantendrá normalmente de forma continua, con el fin de continuar manteniendo el efecto protector del Ácido Ursodesoxicólico.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias especiales y precauciones en el uso:

Se debe llevar una dieta moderada en calorías y colesterol.

Se deben evitar las medicinas que causen acumulación de colesterol biliar, incluyendo estrógenos y anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres con potencial de embarazo que usen métodos anticonceptivos alternativos (véase la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Aunque no se ha evidenciado incremento de las transaminasas durante el tratamiento con Ursacol, se recomienda no asociarlo con drogas potencialmente hepatotóxicas.

Advertencias sobre los excipientes:

La medicina contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp (observada en ciertas poblaciones de Lapland) o mala absorción de glucosa-galactosa no debe tomar esta medicina.

Embarazo y lactancia

Los estudios en animales son insuficientes para confirmar posibles efectos en el embarazo y/o en el desarrollo del embrión y del feto, y/o en el parto y/o en el desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Se debe administrar con precaución durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ácido ursodesoxicólico es excretado con la leche materna, por lo que se debe aconsejar a las madres lactantes que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Ursacol.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos en la habilidad para conducir y operar máquinas

El Ursacol no interfiere con la habilidad para conducir vehículos u operar máquinas

Este medicamento debe utilizarse bajo supervisión médica. Su médico debe examinar su hígado cada 4 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento. Entonces esto debe hacerse cada 3 meses. Además de permitir la identificación de respondedores y no respondedores en pacientes tratados por colangitis biliar primaria, esta monitorización también permitiría una detección temprana de un posible deterioro hepático, particularmente en pacientes con colangitis biliar primaria avanzada.

Cuando se usa para disolver cálculos biliares:

Para poder evaluar la progresión terapéutica de la disolución de los cálculos biliares e identificar oportunamente una posible calcificación de los cálculos, la vesícula biliar, dependiendo del tamaño de los cálculos, debe visualizarse de 6 a A los 10 meses del inicio del tratamiento (colecistografía oral) con imagen total y oclusiones y en bipedestación y decúbito (control ecográfico).

Si la vesícula biliar no se puede visualizar en las radiografías, o en casos de cálculos biliares calcificados, contractilidad alterada de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar, se debe suspender el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la colangitis biliar primaria avanzada:

En casos muy raros se observa descompensación de cirrosis hepática que disminuye parcialmente tras la suspensión del tratamiento.

Las mujeres que usan ácido ursodesoxicólico para disolver cálculos biliares deben dejar de usar la píldora anticonceptiva y otros métodos utilizados para prevenir el embarazo, ya que las hormonas de la píldora anticonceptiva pueden promover la producción de cálculos biliares.

Cuando se encuentra en la etapa final de la colangitis biliar primaria, en casos muy raros puede ocurrir que su función hepática se reduzca fuertemente. La función hepática se recuperará parcialmente después de suspender el tratamiento.

Si experimenta problemas de diarrea, su médico reducirá la dosis. Si la diarrea persiste, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de utilizar este medicamento. Embarazo No debe usar este medicamento durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario. Mujeres en edad fértil Incluso si no está embarazada, debe comentar esta posibilidad con su médico, ya que las mujeres en edad fértil solo pueden recibir tratamiento si utilizan un método anticonceptivo fiable. Se recomienda la anticoncepción no hormonal o la anticoncepción con dosis bajas de estrógenos. Sin embargo, si usa este medicamento para resolver cálculos biliares, solo puede usar anticonceptivos no hormonales, ya que los anticonceptivos hormonales promueven la formación de cálculos biliares.

Lactancia

Según algunos casos documentados de mujeres lactantes, los niveles de ácido ursodesoxicólico en la leche son muy bajos y probablemente no se esperan reacciones adversas en los lactantes.

Conducción y uso de maquinaria

El ácido ursodesoxicólico tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o para operar máquinas.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas:

No se recomienda la administración de Ursacol concomitantemente con antiácidos que contengan aluminio, colestiramina, colestipol, antihiperlipidémicos, neomicina, estrógenos y progestinas.

El Ursacol interacciona negativamente con los anticonceptivos orales, de manera que con el tratamiento se debe usar un método alternativo de anticoncepción que sea efectivo y seguro.

Interacciones analíticas:

Es importante anotar que el Ursacol puede interferir con las determinaciones de los niveles de transaminasas, especialmente de la alanina aminotransferasa sérica.

El efecto de los siguientes medicamentos puede verse influenciado (interacciones):

Es posible que se reduzca el efecto de los siguientes medicamentos cuando se usa este medicamento:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los medicamentos que se unen al ácido estomacal a base de hidróxido de aluminio y sustancias que se unen a los ácidos biliares (colestiramina, colestipol) pueden unirse al ácido ursodesoxicólico y, por lo tanto, impedir su absorción. Por tanto, estos medicamentos no pueden tomarse simultáneamente con Ácido Ursodesoxicólico, sino siempre 2 horas antes o después.

- El ácido ursodesoxicólico puede reducir la absorción de ciprofloxacina, dapsona (antibióticos) y nitrendipina (antihipertensivo) en el intestino. Cuando uno de estos recursos se haya utilizado simultáneamente con los comprimidos de ácido ursodesoxicólico, su médico le supervisará atentamente.

Es posible un efecto intensificado de los siguientes medicamentos cuando se usa este medicamento:

- El ácido ursodesoxicólico puede aumentar la absorción de ciclosporina en el intestino: si es necesario, se debe ajustar la dosificación guiada por la concentración de ciclosporina en la sangre.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales ("la píldora") y los agentes reductores del colesterol (como el clofibrato) pueden promover la formación de cálculos biliares y, por lo tanto, pueden contrarrestar el efecto del tratamiento de los cálculos biliares con comprimidos de ácido ursodesoxicólico.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Esto también se aplica a los medicamentos obtenidos sin receta.

Nuevas Reacciones Adversas:

Efectos indeseados

Clasificación de sistemas de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos cardiacos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos vasculares	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Raro ($< 1/10000$), náuseas, vómito, dispepsia, alteración del gusto, dolor biliar, dolor abdominal, constipación Muy raro ($< 1/10000$) diarrea
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sobredosis

No se cuenta con experiencias clínicas de casos de sobredosis. Se sospecha que las resinas de intercambio iónico pueden ser útiles para retener las sales biliares en el intestino y evitar su absorción

Efectos secundarios frecuentes (que ocurren en menos de 1 de cada 10 pacientes, pero en más de 1 de cada 100 pacientes): - heces pastosas o diarrea.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): - En el tratamiento de la colangitis biliar primaria: dolor intenso en la parte superior derecha del abdomen, deterioro grave (descompensación) de la cirrosis hepática que disminuye parcialmente tras la interrupción del tratamiento. - Calcificación de cálculos biliares. - Urticaria (ronchas).

3.1.9.3 NEBIVOLOL 5 MG TABLETAS

Expediente : 20103886
Radicado : 20211147942
Fecha : 28/07/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta contiene nebivolol clorhidrato 5,45 mg equivalente a nebivolol base 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Manejo de pacientes con hipertensión leve a moderada, e hipertensión esencial no complicada, manejo de angina pectoris, falla cardíaca en pacientes mayores de 70 años

Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia, niños menores de 17 años, bloqueos cardíacos, epoc, asma, diabetes, insuficiencia cardíaca no tratada, shock hipotensivo, función renal o hepática disminuida.

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 reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescripción CO_NEBIVOLOL_TAB_5MG_PI_L Fecha de revisión: 21 de julio del 2021

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes apartados de la información farmacológica para el producto de la referencia así:

- Dosificación
- Contraindicaciones
- Precauciones y advertencias
- Nuevas Reacciones adversas
- Nuevas interacciones

DOSIFICACIÓN

Hipertensión:

Adultos:

La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 4 semanas de tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por consiguiente, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Insuficiencia cardiaca crónica:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento.

Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con nebivolol.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente:

1,25 mg de nebivolol, incrementado a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se debe realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable.

La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculo-ventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica = 250 μ mol/L). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Nebivolol en estos pacientes está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Nebivolol en niños y en adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática o deterioro de la función hepática.

Insuficiencia cardíaca aguda, *shock* cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con ionotrópicos. Además, tal como ocurre con otros beta-bloqueantes, Nebivolol está contraindicado en:

- Síndrome del seno enfermo, incluido bloqueo sinoauricular.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (ritmo cardíaco < 60 latidos/min antes de comenzar la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos, como el nebivolol, en general.

Anestesia:

El bloqueo beta continuado disminuye el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación para la cirugía, el antagonista beta-adrenérgico debe suspenderse al menos con 24 horas de antelación.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe tener precaución cuando se utilicen ciertos anestésicos que provocan depresión miocárdica. Puede protegerse al paciente frente a la aparición de reacciones vagales, mediante la administración de atropina por vía intravenosa.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su situación se haya estabilizado.

En los pacientes con cardiopatía coronaria, el tratamiento con un antagonista beta-adrenérgico debe suspenderse gradualmente, p. ej., en el transcurso de una a dos semanas. Si es necesario, la terapia de reemplazo debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50-55 latidos/min en reposo y/o si el paciente presenta síntomas sugestivos de bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución:

En los pacientes con trastornos de la circulación periférica (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), dado que puede producirse un agravamiento de estos trastornos.

En los pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes sobre el tiempo de conducción.

En los pacientes con angina de Prinzmetal, debido a la vasoconstricción arterial coronaria mediada por los receptores α_1 sin oposición: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina.

No se recomienda en general la asociación del nebivolol con los antagonistas de los canales del calcio de tipo verapamilo y diltiazem, con los antiarrítmicos de clase I y con los antihipertensivos de acción central.

Metabólico/endocrino:

El nebivolol no afecta a las concentraciones de glucosa en los pacientes con diabetes. No obstante, es preciso obrar con cautela en dichos pacientes, ya que el nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia del hipertiroidismo. Su retirada brusca puede intensificar los síntomas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Respiratorio:

En los pacientes con trastornos pulmonares obstructivos crónicos, los antagonistas adrenérgicos β deben usarse con precaución, dado que puede producirse un agravamiento de la constricción de las vías respiratorias.

Otros:

Los pacientes con antecedentes de psoriasis sólo deben tomar antagonistas beta-adrenérgicos tras una valoración minuciosa.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

El inicio del tratamiento con nebivolol en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica precisa una vigilancia periódica.

La suspensión del tratamiento no debe realizarse bruscamente, a menos que exista una indicación clara para ello.

Este medicamento 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El nebivolol tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con un retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto precoz. Pueden producirse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos es necesario, son preferibles aquellos que bloquean selectivamente los receptores β_1 .

No debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, es preciso vigilar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos nocivos sobre el embarazo o el feto, debe considerarse un tratamiento alternativo. Es preciso realizar una vigilancia estrecha del recién nacido. En general, es de esperar que se produzcan síntomas de hipoglucemia y bradicardia en el transcurso de los tres primeros días.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia

Los estudios en animales han mostrado que el nebivolol se excreta con la leche materna. No se sabe si este fármaco se excreta con la leche materna en los seres humanos. La mayoría de los beta-bloqueantes, especialmente los compuestos lipofílicos como el nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna, aunque en grados variables. Por consiguiente, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol.

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. Los estudios farmacodinámicos han mostrado que el nebivolol no afecta al funcionamiento psicomotor. Al conducir vehículos u operar maquinaria debe tenerse en cuenta que a veces pueden producirse mareos y fatiga.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes: cefalea, mareos, parestesia, disnea, estreñimiento, náuseas, diarrea, cansancio, edema.

Poco frecuentes: pesadillas, depresión, visión alterada, bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV, hipotensión (aumento de) claudicación intermitente, dispepsia, flatulencia, vómitos, prurito, rash eritematoso, impotencia.

Muy raras: síncope, edema angioneurótico, agravamiento de la psoriasis.

Frecuencia no conocida: Paro sinusal en pacientes predispuestos (p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia, disfunción del nódulo sinusal o bloqueo auriculoventricular, alopecia e hiperhidrosis).

NUEVAS INTERACCIONES

Interacciones farmacodinámicas

Asociaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular e incrementarse el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas de los canales del calcio de tipo verapamilo/diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en los pacientes con tratamiento beta-bloqueante puede causar una hipotensión profunda y bloqueo auriculoventricular.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca a través de un descenso del tono simpático central

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(disminución de la frecuencia y el gasto cardíacos, vasodilatación). La suspensión brusca, especialmente si se realiza antes de la interrupción del beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Asociaciones que deben usarse con precaución:

Antiarrítmicos de clase III (amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.

Anestésicos volátiles halogenados: el uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Como norma general, debe evitarse la retirada súbita del tratamiento beta-bloqueante. Es preciso informar al anestesista si el paciente está tomando nebivolol.

Insulina y antidiabéticos orales: aunque el nebivolol no afecta a las concentraciones de glucosa, su uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (antiespástico), amifostina (adyuvante antineoplásico): es probable que su uso concomitante con antihipertensivos aumente el descenso de la presión arterial, por lo que la pauta de dosificación de los antihipertensivos debe ajustarse tal como corresponda.

Mefloquina (antimalárico): en teoría, su administración concomitante con bloqueantes beta-adrenérgicos podría contribuir a una prolongación del intervalo QTc.

Asociaciones que es preciso valorar:

Glucósidos digitálicos: su uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular. Los ensayos clínicos con nebivolol no han revelado datos clínicos indicativos de la existencia de interacciones. El nebivolol no influye sobre las características cinéticas de la digoxina.

Antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): su uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no es posible excluir un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bomba del ventrículo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antipsicóticos, antidepresivos y sedantes (fenotiazinas, tricíclicos y barbitúricos), nitratos orgánicos y otros antihipertensivos: su uso concomitante puede potenciar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión arterial del nebivolol.

Simpaticomiméticos: su uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los fármacos adrenérgicos β pueden causar una actividad adrenérgica α carente de oposición por parte de los simpaticomiméticos con efectos tanto adrenérgicos α como β (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardiaco).

Interacciones farmacocinéticas

Dado que en el metabolismo del nebivolol interviene la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de sustancias inhibidoras de esta enzima, especialmente la paroxetina, la fluoxetina, la tioridazina y la quinidina, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de nebivolol, que se asocia con un aumento del riesgo de bradicardia excesiva y de reacciones adversas.

La administración concomitante de cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración concomitante de ranitidina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del nebivolol. Ambos tratamientos pueden co-prescribirse, siempre que nebivolol se tome con una de las comidas, y el antiácido entre las mismas.

La asociación de nebivolol con nicardipino generó un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, sin modificar su efecto clínico. La administración concomitante de alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó a las propiedades farmacocinéticas del nebivolol. El nebivolol no afecta a las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas de la warfarina.

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la Información para prescripción CO_NEBIVOLOL_TAB_5MG_PI_L Fecha de revisión: 21 de julio del 2021 conforme al presente concepto.

**3.1.9.4 LYNPARZA® 100 MG
LYNPARZA® 150 MG**

Expediente : 20142204 / 20124752
Radicado : 20211166687 / 20211205218
20211166682 / 20211205253
Fecha : 07/10/2021

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene olaparib 100 mg
- Cada tableta recubierta contiene olaparib 150 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza. No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

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
- Inserto Doc ID-003944969 Versión 6.0 allegado mediante alcance 20211205218 Y 20211205253 respectivamente
- Información para prescribir versión Clave 2-2021 allegado mediante alcance 20211205218 Y 20211205253 respectivamente

Nueva dosificación

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años (ver sección 4.8). La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente.

En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda ^a	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema [*]	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia ^a	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a MDS/AML incluye los términos preferidos (PT) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido;
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, y trombocitopenia;
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y, linfopenia;
Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
Rash incluye PTs de eritema, rash exfoliativo rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso;
Dermatitis incluye PTs de dermatitis y dermatitis alérgica.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble- ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado con las siguientes modificaciones:

En posología, mantener el texto relacionado con la duración del tratamiento, que este se debe mantener hasta progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

En precauciones y advertencias:

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles. Los pacientes masculinos no deben donar semen durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

En reacciones adversas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

Sala recomienda aprobar las modificaciones con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad o “toxicidad inaceptable”.

Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg)

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años (ver sección 4.8). La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles. Los pacientes masculinos no deben donar semen durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente.

En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda ^a	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia ^a	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a MDS/AML incluye los términos preferidos (PT) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido;
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, y trombocitopenia;
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y, linfopenia;
Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
Rash incluye PTs de eritema, rash exfoliativo rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso;
Dermatitis incluye PTs de dermatitis y dermatitis alérgica.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble- ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

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

3.1.9.5 SIBILLA® CD

Expediente : 20145801
Radicado : 20211145743 / 20221148796
Fecha : 21/07/2022
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene dienogest 2 mg, etinil estradiol 0,03 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

Anticoncepción hormonal.

Anticonceptivo hormonal con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como: acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

El uso de gianda® tabletas recubiertas está contraindicado:

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

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

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

O diabetes mellitus con síntomas vasculares

O hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión sanguínea (valores constantemente por encima de 140/90 mm hg)

O dislipoproteinemia severa

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

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

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

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

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

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.

Insuficiencia renal severa o trastorno renal agudo.

Amenorrea no explicada

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

Trastornos sensoriales agudos, por ejemplo, trastornos visuales o auditivos

Aumento en crisis epilépticas.

Las tabletas recubiertas activas de color blanco contienen lactosa monohidrato y las tabletas recubiertas inactivas de color verde contienen lactosa anhidra. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Las tabletas recubiertas inactivas de color verde contienen 0.003 mg de la laca de aluminio amarillo sunset fcf (e110) que puede producir reacciones alérgicas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002719 emitido mediante Acta No. 22 de 2021 numeral 3.1.9.8. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 02 allegado mediante radicado 20221148796
- Información para prescribir versión 02 allegado mediante radicado 20221148796

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Forma de administración Vía oral

Posología

Cómo tomar Sibilla CD

Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Cada blíster posterior debe empezarse el día después del último comprimido del blíster anterior. La metrorragia por privación suele iniciarse 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos del placebo y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejoría adicional tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres 3 a 6 meses después de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Cómo iniciar Sibilla CD

Si no se ha usado antes un anticonceptivo hormonal (en el mes pasado)

El uso de Sibilla CD debe iniciarse el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio después de utilizar otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mujer debe iniciar Sibilla CD preferiblemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AHC previo, pero a más tardar el día después del intervalo habitual sin comprimido o con comprimido de placebo del AHC previo.

Cambio después de utilizar anillo vaginal o parche transdérmico

La mujer debe iniciar a utilizar Sibilla CD preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un paquete de ciclo, a más tardar el día que se deba realizar la siguiente aplicación.

Cambio después de utilizar un método de progestágeno solo (comprimido de progestágeno solo, inyección, implante anticonceptivo o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno)

Si se ha tomado anticonceptivos gestagénicos previamente, el cambio se puede hacer cualquier día (el cambio después de utilizar un implante o un SIU se debe realizar el día de su retirada, y el cambio después de utilizar un inyectable se debe hacer cuando corresponda la inyección siguiente). En cada caso, durante los primeros 7 días de toma de Sibilla CD, es necesario el uso adicional de un método de barrera.

Después de un aborto durante el primer trimestre

La mujer puede iniciar de inmediato. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Se debe aconsejar a la mujer iniciar el uso de Sibilla CD del día 21 al 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se inicia después, la mujer debe utilizar un método adicional de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar realmente a utilizar el AOC, o la mujer tiene que esperar su primer período menstrual.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Sibilla CD.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

Manejo de comprimidos omitidos

Los comprimidos omitidos de los últimos comprimidos verdes del blíster son comprimidos de placebo y por lo tanto se pueden obviar.

No obstante, se deben desechar para evitar prolongar de manera involuntaria la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones solo hacen referencia a los comprimidos activos blancos omitidos:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si la mujer demora menos de 12 horas en la toma de un comprimido, este se debe tomar de inmediato. La mujer debe tomarse los comprimidos siguientes en la hora habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si esta demora más de 12 horas en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de los comprimidos omitidos puede guiarse por las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse por más de 7 días.
2. Es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidos para lograr la supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Por lo tanto, se puede aconsejar lo siguiente en la práctica diaria:

Semana 1

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Además, debe utilizarse durante los 7 días siguientes un método de barrera como un preservativo. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y cuanto más cerca estén de la fase normal de comprimidos de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente en los 7 días previos al primer comprimido omitido, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso o si la mujer ha omitido más de un comprimido, debe aconsejarse utilizar medidas adicionales durante 7 días.

Semana 3

El riesgo de menor confiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo de 7 días. Sin embargo, ajustando la pauta de toma del comprimido, se puede evitar la disminución de la protección anticonceptiva.

Por lo tanto, al seguir cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días previos al primer comprimido omitido la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, esta debe seguir la primera de estas dos opciones y también utilizar medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1. La usuaria debe tomar el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual hasta que se consuman los comprimidos activos. Los 7 comprimidos verdes del placebo se deben desechar. Se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase tipo blíster. Es improbable que la usuaria tenga una metrorragia por privación hasta el final de la sección de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intercurrente en los días en que tome los comprimidos.
2. También puede aconsejarse a la mujer suspender la toma de los comprimidos activos del envase actual. En ese momento, debe tomar los comprimidos verdes de placebo durante un máximo de 7 días, incluidos los días en que omitió los comprimidos, y posteriormente, continuar con el siguiente envase.

Si la mujer omitió los comprimidos y posteriormente no presenta metrorragia por privación durante la fase de comprimidos de placebo, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales, es posible que la absorción de los principios activos no esté completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se produce vómito en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido activo recubierto, debe tomarse un nuevo comprimido activo (de reemplazo) lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, aplican los consejos relativos a los comprimidos omitidos, de conformidad con la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su pauta habitual de toma de comprimidos, tiene que tomar el (los) comprimido(s) adicional(es) de otro envase tipo blíster.

Cómo posponer una metrorragia por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase tipo blíster de Sibilla CD sin tomar los comprimidos de placebo de su envase actual. La prolongación se puede realizar durante el tiempo deseado hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante la prolongación, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Luego, se reanuda la toma regular de Sibilla CD tras la fase habitual de 7 días de comprimidos de placebo.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte su siguiente fase de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no tenga una metrorragia por privación y de que presente hemorragia intercurrente y manchado durante la toma del envase siguiente (como cuando se retrasa un periodo).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Información adicional para poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Sibilla CD solamente está indicado para después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No aplica. Sibilla CD no está indicado para después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Sibilla CD está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Sibilla CD no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no implican un cambio del tratamiento en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes afecciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se está tomando AHC, su uso deberá suspenderse inmediatamente:

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).

- Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).
- Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares.
 - hipertensión grave.
 - dislipoproteinemia intensa.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sibilla CD está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe conversar con la mujer la idoneidad de Sibilla CD.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla CD.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, debe interrumpirse el uso de AHC. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe iniciarse un método anticonceptivo alternativo adecuado.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo TEV. Otros medicamentos como Sibilla CD pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente a uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:

- el riesgo de TEV con Sibilla CD,
- cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo,
- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán una TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados en dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que, de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán una TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC en dosis bajas que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán una TEV en un año.

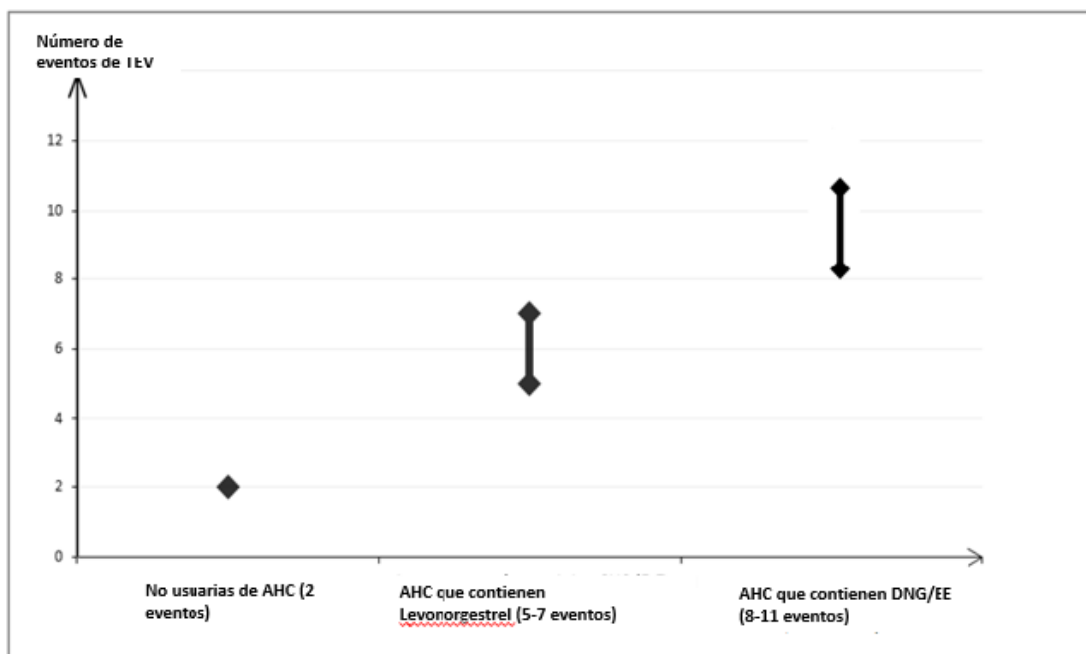
Se estima² que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre unas 8 a 11 presentarán una TEV en un año.

El número de TEV por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el período de posparto.

La TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar de manera importante en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Sibilla CD está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante tener en cuenta si también hay presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Sibilla CD.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas a la TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No existe consenso acerca de la posible función de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico punzante.
- Aturdimiento ligero o mareo intenso.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si se produce oclusión en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla CD está contraindicado si una mujer presenta uno o varios factores de riesgo de TEA que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para su interrupción inmediata.
Otras afecciones asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos ojos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales indican que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de presión u opresión del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómito o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un aumento leve del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHC. El aumento del riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHC. Debido a que el cáncer de mama es inusual en mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman en la actualidad o que tomaron recientemente AHC es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

En raras ocasiones, en usuarias de AHC se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y aún más raro, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que toman AHC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor grave en la parte superior del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser mortales o amenazantes para la vida.

Otras afecciones

La depresión y el estado depresivo son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser seria y es un factor de riesgo bien conocido de las conductas suicidas y del suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres ponerse en contacto con sus médicos en caso de cambios repentinos de humor y síntomas depresivos, así sea poco después de iniciar el tratamiento.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AHC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si durante el uso de un AHC, aparece una presión arterial elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Si se considera adecuado, el uso de AHC se puede reanudar si se alcanzan los valores normotensivos con el tratamiento con antihipertensores. Sin embargo, los AHC deben retirarse si durante el uso de estos durante la hipertensión preexistente se presentan valores de presión arterial elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión arterial que no responde adecuadamente al tratamiento con antihipertensores.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AHC, pero los hallazgos de que exista una relación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con la colestasis, colestitis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden causar o agravar los síntomas de angioedema.

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesaria la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La incidencia de ictericia colestásica y/o prurito colestásico, que se produjeron previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales, hace necesaria la suspensión de los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no existen hallazgos que demuestren la necesidad de alterar el esquema terapéutico en mujeres diabéticas que usan AHC. No obstante, estas mujeres se deben observar atentamente, en especial al inicio del uso de AHC.

Se ha informado sobre el empeoramiento de la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante el uso de AHC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHC.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla CD, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante que la mujer preste atención a la información sobre la trombosis venosa y

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



arterial, incluido el riesgo de Síndrome CD en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer leer cuidadosamente el prospecto del envase y seguir las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y adaptarse a cada mujer en particular.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos omitidos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman ciertos medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AHC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o hemorragia intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para descartar un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir también un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca una metrorragia por privación durante la fase de comprimidos del placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que ocurra un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de metrorragia por privación, o si no se han producido dos metrorragias por privación, se debe descartar con seguridad un embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de la ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC), con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT), superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que estaban tomando medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Adicionalmente, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de la ALT en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los AHC (ver secciones 4.3 y 4.5).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El comprimido de placebo contiene colorante amarillo oca FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Reacciones Adversas

Las frecuencias de reacciones adversas durante el uso de dienogest 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg como anticonceptivo oral en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las tasas de frecuencia se definen como “Frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), “Poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y “Raras” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas adicionales que solo se presentaron en estudios posteriores a la comercialización y cuya frecuencia no puede estimarse se incluyen en la categoría “No conocida”.

Las reacciones adversas dentro de cada grupo de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales.	Salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Leiomioma uterino, lipoma de mama.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia.	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad.	
Trastornos endocrinos			Virilización.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito.	Anorexia.	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo.	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad .	Cambios repentinos de humor, disminución o aumento de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, migraña.	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares distonia.	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva repentina, zumbidos, vértigo, deterioro de la audición.	
Trastornos cardíacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹ .	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión.	Tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación.	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómito, diarrea.	Gastritis, enteritis, dispepsia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, exantema cutáneo ³ , prurito ⁴ .	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios en la piel, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular.	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor mamario ⁵ .	Metrorreas por privación irregular ⁶ , hemorragias intercurrentes ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico.	Displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación.	Secreción mamaria.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Polimastia.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹ .	DOLOR torácico, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad.	Retención de líquidos.
Exploraciones complementarias		Aumento de peso.	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

1. incluida la frecuencia cardiaca acelerada.
2. incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.
3. incluido el exantema macular.
4. incluido el prurito generalizado.
5. incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.
6. incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.
7. constan de hemorragia vaginal y metrorragia.
8. incluida la hinchazón de las mamas.
9. incluida la astenia y el malestar general.

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se mencionan los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas seleccionadas En mujeres que tomaban AHC se ha informado los siguientes efectos adversos graves, los cuales se comentan en la sección 4.4:

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumentó ligeramente entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación con el riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC se desconoce.
- Tumores hepáticos.
- Carcinoma de cérvix.

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de las afecciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema.
- Disfunción hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intercurrente y/o fracaso anticonceptivo por la interacción de los AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos, ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).

Por lo tanto, las usuarias de Sibilla CD deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ej. anticonceptivos con progestágenos solo o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados. Sibilla CD puede volver a iniciarse a las 2 semanas después de haber terminado el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en Sibilla CD

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que produzcan enzimas microsomales. Esto puede llevar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede dar lugar a una hemorragia intercurrente y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Tratamiento

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo del tratamiento concomitante y durante 28 días después de su suspensión.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos placebo y comenzar el siguiente envase de AOC de inmediato.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y posiblemente también oxacarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Substancias con efectos variables en la depuración de los AOC:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran de manera concomitante con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente de interés en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para el VIH/VHC a fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que reducen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

La pertinencia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores potentes de enzimas de CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática del estrógeno o la progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib en dosis de 60 a 120 mg/día aumenta la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si los AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol se tomaban de manera concomitante.

Efectos de Sibilla CD en otros medicamentos

Los AOC pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

Con base en los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos indican que etinilestradiol inhibe la depuración de los sustratos de CYP1A2 y conduce a un aumento ligero (por ej. teofilina) o moderado (por ej. tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 22 de 2021, numeral 3.1.9.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Forma de administración Vía oral

Posología

Cómo tomar Sibilla CD

Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Cada blíster posterior debe empezarse el día después del último comprimido del blíster anterior. La metrorragia por privación suele iniciarse 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos del placebo y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejoría adicional tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres 3 a 6 meses después de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Cómo iniciar Sibilla CD

Si no se ha usado antes un anticonceptivo hormonal (en el mes pasado)

El uso de Sibilla CD debe iniciarse el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio después de utilizar otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

La mujer debe iniciar Sibilla CD preferiblemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AHC previo,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pero a más tardar el día después del intervalo habitual sin comprimido o con comprimido de placebo del AHC previo.

Cambio después de utilizar anillo vaginal o parche transdérmico

La mujer debe iniciar a utilizar Sibilla CD preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un paquete de ciclo, a más tardar el día que se deba realizar la siguiente aplicación.

Cambio después de utilizar un método de progestágeno solo (comprimido de progestágeno solo, inyección, implante anticonceptivo o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno)

Si se ha tomado anticonceptivos gestagénicos previamente, el cambio se puede hacer cualquier día (el cambio después de utilizar un implante o un SIU se debe realizar el día de su retirada, y el cambio después de utilizar un inyectable se debe hacer cuando corresponda la inyección siguiente). En cada caso, durante los primeros 7 días de toma de Sibilla CD, es necesario el uso adicional de un método de barrera.

Después de un aborto durante el primer trimestre

La mujer puede iniciar de inmediato. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Se debe aconsejar a la mujer iniciar el uso de Sibilla CD del día 21 al 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se inicia después, la mujer debe utilizar un método adicional de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar realmente a utilizar el AOC, o la mujer tiene que esperar su primer período menstrual.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Sibilla CD.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

Manejo de comprimidos omitidos

Los comprimidos omitidos de los últimos comprimidos verdes del blíster son comprimidos de placebo y por lo tanto se pueden obviar.

No obstante, se deben desechar para evitar prolongar de manera involuntaria la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones solo hacen referencia a los comprimidos activos blancos omitidos:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si la mujer demora menos de 12 horas en la toma de un comprimido, este se debe tomar de inmediato. La mujer debe tomarse los comprimidos siguientes en la hora habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si esta demora más de 12 horas en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de los comprimidos omitidos puede guiarse por las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse por más de 7 días.
2. Es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidos para lograr la supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Por lo tanto, se puede aconsejar lo siguiente en la práctica diaria:

Semana 1

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Además, debe utilizarse durante los 7 días siguientes un método de barrera como un preservativo. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y cuanto más cerca estén de la fase normal de comprimidos de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente en los 7 días previos al primer comprimido omitido, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso o si la mujer ha omitido más de un comprimido, debe aconsejarse utilizar medidas adicionales durante 7 días.

Semana 3

El riesgo de menor confiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo de 7 días. Sin embargo, ajustando la pauta de toma del comprimido, se puede evitar la disminución de la protección anticonceptiva.

Por lo tanto, al seguir cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días previos al primer comprimido omitido la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, esta debe seguir la primera de estas dos opciones y también utilizar medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3. La usuaria debe tomar el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual hasta que se consuman los comprimidos activos. Los 7 comprimidos verdes del placebo se deben desechar. Se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase tipo blíster. Es improbable que la usuaria tenga una metrorragia por privación hasta el final de la sección de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intercurrente en los días en que tome los comprimidos.
4. También puede aconsejarse a la mujer suspender la toma de los comprimidos activos del envase actual. En ese momento, debe tomar los comprimidos verdes de placebo durante un máximo de 7 días, incluidos los días en que omitió los comprimidos, y posteriormente, continuar con el siguiente envase.

Si la mujer omitió los comprimidos y posteriormente no presenta metrorragia por privación durante la fase de comprimidos de placebo, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales, es posible que la absorción de los principios activos no esté completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se produce vómito en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido activo recubierto, debe tomarse un nuevo comprimido activo (de reemplazo) lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, aplican los consejos relativos a los comprimidos omitidos, de conformidad con la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su pauta habitual de toma de comprimidos, tiene que tomar el (los) comprimido(s) adicional(es) de otro envase tipo blíster.

Cómo posponer una metrorragia por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase tipo blíster de Sibilla CD sin tomar los comprimidos de placebo de su envase actual. La prolongación se puede realizar durante el tiempo deseado hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante la prolongación, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Luego, se reanuda la toma regular de Sibilla CD tras la fase habitual de 7 días de comprimidos de placebo.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte su siguiente fase de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no tenga una metrorragia por privación y de que presente hemorragia

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intercurrente y manchado durante la toma del envase siguiente (como cuando se retrasa un periodo).

Información adicional para poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Sibilla CD solamente está indicado para después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No aplica. Sibilla CD no está indicado para después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Sibilla CD está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Sibilla CD no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no implican un cambio del tratamiento en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes afecciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se está tomando AHC, su uso deberá suspenderse inmediatamente:

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).

- **Tromboembolia venosa:** TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- **Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa,** tal como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- **Cirugía mayor con inmovilización prolongada** (ver sección 4.4).
- **Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo** (ver sección 4.4).
- **Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).**
- **Tromboembolia arterial:** tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- **Enfermedad cerebrovascular:** accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).**
- **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:**
 - **diabetes mellitus con síntomas vasculares.**
 - **hipertensión grave.**
 - **dislipoproteinemia intensa.**
- **Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada con hipertrigliceridemia grave.**
- **Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.**
- **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado.**
- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**

Sibilla CD está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe conversar con la mujer la idoneidad de Sibilla CD.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla CD.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, debe interrumpirse el uso de AHC. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe iniciarse un método anticonceptivo alternativo adecuado.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo TEV. Otros medicamentos como Sibilla CD pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente a uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:

- el riesgo de TEV con Sibilla CD,
- cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo,
- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán una TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados en dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que, de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán una TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC en dosis bajas que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán una TEV en un año.

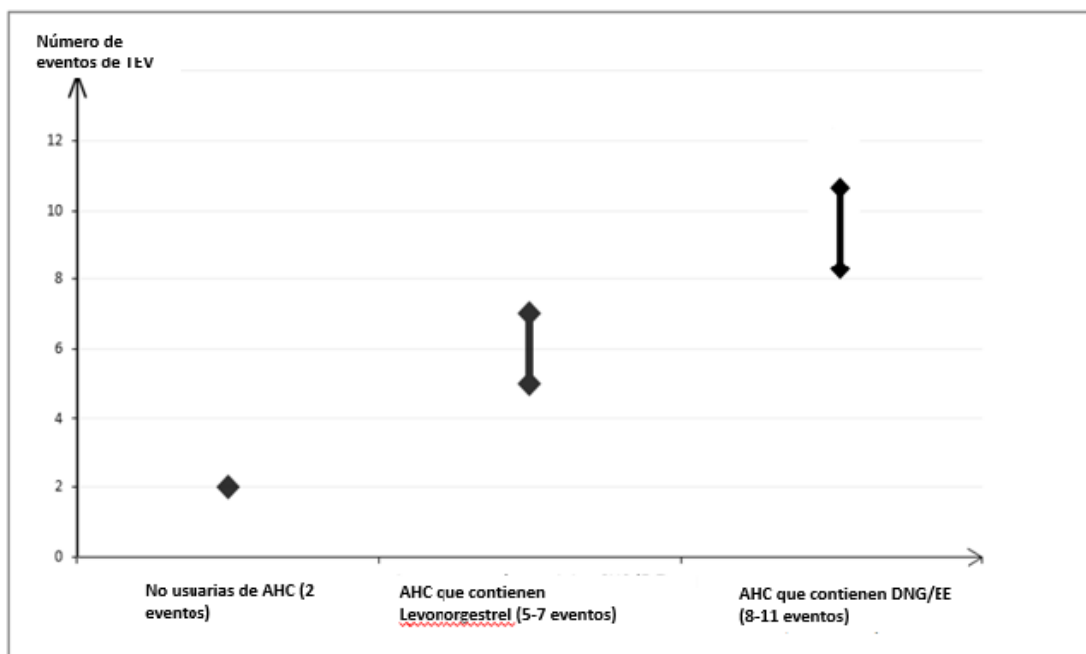
Se estima² que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre unas 8 a 11 presentarán una TEV en un año.

El número de TEV por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el período de posparto.

La TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar de manera importante en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Sibilla CD está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante tener en cuenta si también hay presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Sibilla CD.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas a la TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No existe consenso acerca de la posible función de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico punzante.
- Aturdimiento ligero o mareo intenso.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si se produce oclusión en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla CD está contraindicado si una mujer presenta uno o varios factores de riesgo de TEA que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para su interrupción inmediata.
Otras afecciones asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos ojos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales indican que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de presión u opresión del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómito o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un aumento leve del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHC. El aumento del riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHC. Debido a que el cáncer de mama es inusual en mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman en la actualidad o que tomaron recientemente AHC es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

En raras ocasiones, en usuarias de AHC se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y aún más raro, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que toman AHC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor grave en la parte superior del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser mortales o amenazantes para la vida.

Otras afecciones

La depresión y el estado depresivo son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser seria y es un factor de riesgo bien conocido de las conductas suicidas y del suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres ponerse en contacto con sus médicos en caso de cambios

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



repentinos de humor y síntomas depresivos, así sea poco después de iniciar el tratamiento.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AHC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si durante el uso de un AHC, aparece una presión arterial elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Si se considera adecuado, el uso de AHC se puede reanudar si se alcanzan los valores normotensivos con el tratamiento con antihipertensores. Sin embargo, los AHC deben retirarse si durante el uso de estos durante la hipertensión preexistente se presentan valores de presión arterial elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión arterial que no responde adecuadamente al tratamiento con antihipertensores.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AHC, pero los hallazgos de que exista una relación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con la colestasis, coleditiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden causar o agravar los síntomas de angioedema.

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesaria la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La incidencia de ictericia colestásica y/o prurito colestásico, que se produjeron previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales, hace necesaria la suspensión de los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no existen hallazgos que demuestren la necesidad de alterar el esquema terapéutico en mujeres diabéticas que usan AHC. No obstante, estas mujeres se deben observar atentamente, en especial al inicio del uso de AHC.

Se ha informado sobre el empeoramiento de la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante el uso de AHC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHC.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla CD, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante que la mujer preste atención a la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Sibilla CD en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer leer cuidadosamente el prospecto del envase y seguir las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y adaptarse a cada mujer en particular.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos omitidos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman ciertos medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AHC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o hemorragia intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para descartar un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir también un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca una metrorragia por privación durante la fase de comprimidos del placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que ocurra un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de metrorragia por privación, o si no se han producido dos metrorragias por privación, se debe descartar con seguridad un embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de la ALT

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC), con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT), superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que estaban tomando medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Adicionalmente, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de la ALT en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los AHC.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El comprimido de placebo contiene colorante amarillo ocaso FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Reacciones Adversas

Las frecuencias de reacciones adversas durante el uso de dienogest 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg como anticonceptivo oral en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las tasas de frecuencia se definen como “Frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), “Poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y “Raras” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas adicionales que solo se presentaron en estudios posteriores a la comercialización y cuya frecuencia no puede estimarse se incluyen en la categoría “No conocida”.

Las reacciones adversas dentro de cada grupo de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales.	Salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Leiomioma uterino, lipoma de mama.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia.	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad.	
Trastornos endocrinos			Virilización.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito.	Anorexia.	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo.	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad .	Cambios repentinos de humor, disminución o aumento de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, migraña.	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares distonia.	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva repentina, zumbidos, vértigo, deterioro de la audición.	
Trastornos cardíacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹ .	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión.	Tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación.	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómito, diarrea.	Gastritis, enteritis, dispepsia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, exantema cutáneo ³ , prurito ⁴ .	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios en la piel, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular.	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor mamario ⁵ .	Metrorreas por privación irregular ⁶ , hemorragias intercurrentes ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico.	Displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación.	Secreción mamaria.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Polimastia.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹ .	DOLOR torácico, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad.	Retención de líquidos.
Exploraciones complementarias		Aumento de peso.	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

1. incluida la frecuencia cardiaca acelerada.
2. incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.
3. incluido el exantema macular.
4. incluido el prurito generalizado.
5. incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.
6. incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.
7. constan de hemorragia vaginal y metrorragia.
8. incluida la hinchazón de las mamas.
9. incluida la astenia y el malestar general.

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se mencionan los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas seleccionadas En mujeres que tomaban AHC se ha informado los siguientes efectos adversos graves, los cuales se comentan en la sección 4.4:

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumentó ligeramente entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación con el riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC se desconoce.
- Tumores hepáticos.
- Carcinoma de cérvix.

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de las afecciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema.
- Disfunción hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intercurrente y/o fracaso anticonceptivo por la interacción de los AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos, ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nota: debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Por lo tanto, las usuarias de Sibilla CD deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ej. anticonceptivos con progestágenos solo o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados. Sibilla CD puede volver a iniciarse a las 2 semanas después de haber terminado el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en Sibilla CD

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que produzcan enzimas microsomales. Esto puede llevar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede dar lugar a una hemorragia intercurrente y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Tratamiento

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo del tratamiento concomitante y durante 28 días después de su suspensión.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos placebo y comenzar el siguiente envase de AOC de inmediato.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y posiblemente también oxacarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Substancias con efectos variables en la depuración de los AOC:

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran de manera concomitante con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente de interés en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para el VIH/VHC a fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que reducen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

La pertinencia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores potentes de enzimas de CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática del estrógeno o la progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib en dosis de 60 a 120 mg/día aumenta la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si los AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol se tomaban de manera concomitante.

Efectos de Sibilla CD en otros medicamentos

Los AOC pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

Con base en los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos indican que etinilestradiol inhibe la depuración de los sustratos de CYP1A2 y conduce a un aumento ligero (por ej. teofilina) o moderado (por ej. tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fracciones lipídicas/lipoproteicas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 02 del 18/07/2022 y la información para prescribir Versión 02 del 18/07/2022 allegados mediante radicado 20221148796.

3.1.9.6 VITALIPID® - N INFANT

Expediente : 19900780
Radicado : 20221160147
Fecha : 29/07/2022
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada ampolla por 10 ml contiene: vitamina A 2300,00 U.I., vitamina D2 400,00 U.I., vitamina E 7,00 U.I., vitamina K1 200,00 mcg.

Forma farmacéutica: emulsión inyectable

Indicaciones:

Suplemento nutricional e intravenoso que cumple los requerimientos diarios establecidos para las vitaminas oleosolubles a, d2, e y k1 en pacientes menores de once (11) años.

Contraindicaciones:

El medicamento debe ser diluido antes de su uso.

* uso de especialista

* uso hospitalario.

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 en interacciones
- Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20221160147

Nueva dosificación

Cómo usar vitalipid infantil:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Siga exactamente las instrucciones de administración de VITALIPID INFANTIL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La ampolla de VITALIPID INFANTIL debe ser diluida antes de administrar – Vía Intravenosa.

La Dosis recomendada es:

- En bebés prematuros y bebés de bajo peso hasta 2.5 Kg de peso corporal: 4 mL de solución por kg de peso corporal/día.
- En bebés y niños de más de 2.5 Kg y hasta los 11 años de edad: 10 mL de solución/día. La dosis diaria no deberá exceder los 10 mL (1 ampolla) cada 24 horas

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o excipientes.
- Hipersensibilidad a la proteína del huevo.
- Hipersensibilidad a la proteína de soja o de cacahuete. Vitalipid Adultos contiene aceite de soja.
- Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete.

Nueva precauciones o advertencias

No le administrarán VITALIPID INFANTIL si usted tiene:

Hipersensibilidad a la proteína de huevo, de soja o de cacahuete o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hipervitaminosis correspondientes.

Tenga especial cuidado con VITALIPID INFANTIL:

Este producto contiene aceite de soja y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete.

VITALIPID INFANTIL no deberá ser administrado sin diluir. La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral por vía intravenosa, en especial después de mezclarlas con oligoelementos o vitaminas, puede tener efectos adversos en el desenlace clínico de los recién nacidos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación.

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, VITALIPID INFANTIL se debe proteger de la luz ambiental hasta que finalice la administración.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que todos los medicamentos, VITALIPID INFANTIL puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

No se han notificado efectos adversos relacionados con VITALIPID INFANTIL

Nuevas Interacciones

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En raras ocasiones se han reportado interacciones de vitaminas liposolubles con otros componentes en regímenes de nutrición parenteral.

La presencia de oligoelementos puede causar alguna degradación de la vitamina A.

La vitamina K1 interacciona con anticoagulantes del tipo cumarínico.

Los medicamentos anticoagulantes, orales o parenterales, y los antiagregantes plaquetarios, en administración concomitante con vitamina A en altas dosis pueden aumentar el efecto anticoagulante, con aumento del riesgo de sangrado.

Minociclina: la coadministración de vitamina A en altas dosis y minociclina por tiempo prolongado puede producir un aumento de riesgo de producirse pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna)

El Retinol (vitamina A) puede romperse por la exposición a la luz ultravioleta.

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Cómo usar vitalipid infantil:

Siga exactamente las instrucciones de administración de VITALIPID INFANTIL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La ampolla de VITALIPID INFANTIL debe ser diluida antes de administrar – Vía Intravenosa.

La Dosis recomendada es:

- **En bebés prematuros y bebés de bajo peso hasta 2.5 Kg de peso corporal: 4 mL de solución por kg de peso corporal/día.**
- **En bebés y niños de más de 2.5 Kg y hasta los 11 años de edad: 10 mL de solución/día. La dosis diaria no deberá exceder los 10 mL (1 ampolla) cada 24 horas**

Nuevas Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o excipientes.**
- **Hipersensibilidad a la proteína del huevo.**
- **Hipersensibilidad a la proteína de soja o de cacahuete. Vitalipid Adultos contiene aceite de soja.**
- **Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete.**

Nueva precauciones o advertencias

No le administrarán VITALIPID INFANTIL si usted tiene:

Hipersensibilidad a la proteína de huevo, de soja o de cacahuete o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hipervitaminosis correspondientes.

Tenga especial cuidado con VITALIPID INFANTIL:

Este producto contiene aceite de soja y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete.

VITALIPID INFANTIL no deberá ser administrado sin diluir. La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral por vía intravenosa, en especial después de mezclarlas con oligoelementos o vitaminas, puede tener efectos adversos en el desenlace clínico de los recién nacidos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, VITALIPID INFANTIL se debe proteger de la luz ambiental hasta que finalice la administración.

Nuevas Reacciones Adversas

Al igual que todos los medicamentos, VITALIPID INFANTIL puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

No se han notificado efectos adversos relacionados con VITALIPID INFANTIL

Nuevas Interacciones

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En raras ocasiones se han reportado interacciones de vitaminas liposolubles con otros componentes en regímenes de nutrición parenteral.

La presencia de oligoelementos puede causar alguna degradación de la vitamina A.

La vitamina K1 interacciona con anticoagulantes del tipo cumarínico.

Los medicamentos anticoagulantes, orales o parenterales, y los antiagregantes plaquetarios, en administración concomitante con vitamina A en altas dosis pueden aumentar el efecto anticoagulante, con aumento del riesgo de sangrado.

Minociclina: la coadministración de vitamina A en altas dosis y minociclina por tiempo prolongado puede producir un aumento de riesgo de producirse pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna)

El Retinol (vitamina A) puede romperse por la exposición a la luz ultravioleta.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20221160147.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.1.9.7 MESAZINA® 800 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN
RETARDADA**

Expediente : 20063402
Radicado : 20221170999
Fecha : 02/08/2022
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación programada contiene 800 mg mesalazina

Forma farmacéutica: tableta de liberación retardada

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento alternativo de ataque agudo de colitis ulcerativa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad conocida a los salicilatos. Insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave. Pacientes con hipersensibilidad a los benzoatos.

Nuevas advertencias y precauciones:

Mesazina debe ser utilizada con cautela en pacientes con úlceras gástricas o duodenales.

Antes y durante el tratamiento se deben realizar exámenes de laboratorio en sangre (recuento hemático diferencial, parámetros de la función hepática como alt o ast; creatinina sérica) y se debe determinar el estado urinario (tiras reactivas), a criterio del médico tratante. Como guía, se recomienda que se realicen exámenes de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento, y posteriormente otros dos a tres exámenes en intervalos de 4 semanas. Si los resultados son normales, deben realizarse exámenes de seguimiento cada tres meses. Si se producen síntomas adicionales, estos exámenes de seguimiento deben realizarse inmediatamente.

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución en pacientes con incremento de creatinina sérica o proteinuria. La posibilidad de nefrotoxicidad inducida por mesalazina debería sospecharse en pacientes que desarrollen deterioro de la función renal durante el tratamiento. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si hay evidencias de deterioro renal y los pacientes deben consultar al médico inmediatamente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado nefropatías (excepcionalmente con forma rectal) (nefritis tubulointersticial y síndrome nefrótico). La aparición de hipovolemia es un factor de riesgo para estas nefropatías, la reversibilidad parece depender de la duración del tratamiento. Se debe realizar un cálculo del aclaramiento de creatinina y una prueba de proteinuria dos veces al año. Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento. La administración en ancianos debe realizarse con precaución y sólo en aquellos que tengan función renal normal.

Ha habido informes de aumento de niveles de enzimas hepáticas en pacientes tratados con preparaciones que contenían mesalazina. Se recomienda precaución si se administra a pacientes con deterioro hepático.

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad cardíaca (mio- y pericarditis) inducidas por mesalazina. Si existe alguna sospecha de hipersensibilidad cardíaca inducida por mesalazina, no se debe volver a utilizar asacol. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de mio- o pericarditis de causa alérgica, independientemente de su origen.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de stevens-johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net) con el tratamiento de mesalazina. La administración de mesalazina debe suspenderse ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deberían ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento. La mesalazina debe ser utilizada con cautela en pacientes con úlceras gástricas o duodenales.

Los pacientes con historial de reacciones adversas graves a medicamentos conteniendo sulfasalazina deberían mantenerse bajo estrecha vigilancia médica. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones de intolerancia aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea severa y sarpullido. Se ha informado un número limitado de casos de comprimidos intactos en las heces. Lo que parecen ser comprimidos intactos en algunos casos representan la cubierta vacía de los comprimidos recubiertos. Si se observan comprimidos intactos en las heces de forma repetida, el paciente debe consultar a su médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: no se dispone de datos adecuados sobre el uso de mesalazina durante el embarazo. Sin embargo, los datos sobre un número limitado de mujeres embarazadas expuestas al medicamento indican que la mesalazina no tiene efectos adversos sobre el embarazo o sobre la salud del feto/recién nacido. Actualmente no se dispone de otros datos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



epidemiológicos relevantes. Se ha reportado un caso de insuficiencia renal en un neonato después del uso prolongado de una dosis alta de mesalazina (2-4 g, vía oral) durante el embarazo. Los estudios en animales sobre la administración oral de mesalazina no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o desarrollo postnatal. Mesalazina debería usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia: el ácido n-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la mesalazina son excretados en la leche materna. Hasta la fecha sólo existe una limitada experiencia durante la lactancia en mujeres. No pueden excluirse reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en el niño. Por lo tanto, sólo debería ser usado durante la lactancia si el beneficio potencial supera el posible riesgo. Si el niño desarrolla diarrea, la lactancia debería suspenderse.

Fertilidad: no se han observado efectos en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de mesalazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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 en interacciones
- Información para prescribir basado en la CCDS v24.0

Nueva dosificación

Posología y método de administración

La dosis recomendada para adultos es de 800 a 2400 mg al día, igualmente dividida a criterio médico dependiendo de la gravedad del caso.

En los casos más severos la posología puede ser aumentada a 4,8 mg al día.

De forma general se recomienda las siguientes posologías para adultos en dosis divididas diariamente:

- Colitis Ulcerativa:

Inducción de la remisión: dosis de 2400 mg a 4800 mg

Manutención de la remisión: dosis de 1200 a 2400 mg pudiendo ser aumentada para 4800 mg.

- Enfermedad de Crohn:

Manutención de la remisión: dosis de 2400 mg.

No hay dosis recomendada para niños.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Consulte la información del producto local.

Deterioro de la función renal

Consulte la información del producto local.

Deterioro de la función hepática

Consulte la información del producto local.

Método de administración

Tabletas gastrorresistentes, de liberación prolongada / tabletas de liberación retardada y prolongada; Tableta recubierta de liberación prolongada; Tableta gastrorresistente

Los comprimidos deben tragarse enteros con o sin alimentos y no deben triturarse ni masticarse.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Insuficiencia renal o hepática

Los informes de insuficiencia renal, incluida la nefropatía por cambio mínimo, la nefritis intersticial aguda/crónica y la insuficiencia renal, se han asociado con preparaciones que contienen mesalazina y pro-fármacos de mesalazina. Para cualquier paciente con disfunción renal conocida, se debe considerar el riesgo-beneficio del tratamiento con mesalazina y se debe tener precaución en estos pacientes. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación de la función renal antes del inicio de la terapia y periódicamente durante el tratamiento basado en el juicio clínico teniendo en cuenta la función renal basal. El tratamiento debe interrumpirse si la función renal se deteriora.

Se recomienda precaución si se administra mesalazina a pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones de hipersensibilidad

La mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden tomar preparaciones de mesalazina sin riesgo de reacciones similares. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes alérgicos a la sulfasalazina.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de mesalazina. Suspenda la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mesalazina a la primera aparición de signos o síntomas de reacciones adversas cutáneas graves u otros signos de hipersensibilidad y considere una evaluación adicional.

Reacciones de hipersensibilidad cardíaca

Las reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (miocarditis y pericarditis) se han notificado raramente con preparaciones que contienen mesalazina. Tenga cuidado al prescribir este medicamento a pacientes con afecciones que predisponen al desarrollo de miocarditis o pericarditis.

Síndrome de intolerancia aguda

Mesalazina se ha asociado con un síndrome de intolerancia aguda que puede ser difícil de distinguir de un brote de enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque no se ha determinado la frecuencia exacta de ocurrencia, ha ocurrido en el 3% de los pacientes en ensayos clínicos controlados de mesalazina o sulfasalazina. Los síntomas incluyen calambres, dolor abdominal agudo y diarrea con sangre, a veces fiebre, dolor de cabeza y erupción cutánea. Si se sospecha síndrome de intolerancia aguda, se requiere una retirada inmediata.

Obstrucción del tracto gastrointestinal superior

La obstrucción orgánica o funcional en el tracto gastrointestinal superior puede retrasar el inicio de la acción del producto.

Fotosensibilidad

Los pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico, han reportado reacciones de fotosensibilidad más graves.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

El uso de mesalazina puede dar lugar a resultados de pruebas espuriamente elevados al medir la normetanefrina urinaria por cromatografía líquida con detección electroquímica^{23,24} debido a la similitud en los cromatogramas de normetanefrina y el metabolito principal de la mesalazina, el ácido N-acetil-5-aminosalicílico (N-Ac-5-ASA). Considere un ensayo selectivo alternativo para la normetanefrina.

Nefrolitiasis

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluyendo cálculos con un contenido de mesalazina al 100%. Asegurar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el análisis de seguridad agrupado de pacientes con colitis ulcerosa que participaron en los estudios clínicos, la mayoría de los sujetos no experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento asociados con Mesazina. De los eventos informados, la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. Las RAM notificadas con mayor frecuencia dentro del análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos de pacientes con colitis ulcerosa fueron colitis, cefalea, dolor abdominal, prueba de función hepática anormal, diarrea y náuseas.

El perfil de seguridad en la población pediátrica es consistente con el perfil de seguridad en estudios en adultos y en la experiencia post-comercialización.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$). No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos asociadas con Mesazina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema/Clase de órganos	Categoría de incidencia	Reacción adversa al medicamento
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Trombocitopenia
	Raros (0,01% a <0,1%)	*Agranulocitosis
	*No conocido	* Leucopenia, neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Hipersensibilidad (incluyendo erupción, prurito, urticaria y edema facial)
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Angioedema
	*No conocido	Reacción anafiláctica Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción farmacológica con eosinofilia y sistémica síntomas (DRESS), epidérmica tóxica (TEN)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Mareos, somnolencia
	*No conocido	*Aumento de la presión intracraneal
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Taquicardia
	*No conocido	*Miocarditis, pericarditis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	*No conocido	Enfermedad pulmonar intersticial, *Neumonitis por hipersensibilidad (incluyendo neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica), pleuresía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Distensión abdominal, dolor abdominal, colitis, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Prueba de función hepática anormal (por ejemplo, ALT, AST, bilirrubina)
	*No conocido	*Hepatotoxicidad, *Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Acné, alopecia
	*No conocido	Fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Artralgia, dolor de espalda
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	*Mialgia
	*No conocido	*Síndrome similar al lupus
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Nefrolitiasis
	Raros (0,01% a <0,1%)	*Insuficiencia renal
	*No conocido	*Nefritis intersticial, *Diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de los senos</i>	*No conocido	Oligospermia (reversible)
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Astenia, fatiga, pirexia

Descripciones de reacciones adversas seleccionadas:

Aumento de la presión intracraneal

Se han notificado casos de aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna) con el uso de mesalamina. Si no se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



detecta, esta condición puede resultar en la constricción del campo visual y la pérdida permanente de la visión.

campo visual y la pérdida permanente de la visión.

La mesalamina debe suspenderse, si es clínicamente posible, si se produce este síndrome.

Diabetes insípida nefrogénica

Se han notificado casos de diabetes insípida nefrogénica con el uso de mesalamina.

Postcomercialización

Consulte la información del producto local

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en sujetos adultos sanos con mesalazina para investigar cualquier efecto de la mesalazina MMX sobre la farmacocinética y la seguridad de 4 antibióticos de uso común. No hubo interacciones clínicamente significativas de la mesalazina MMX con amoxicilina, ciprofloxacina XR, metronidazol o sulfametoxazol.

Sin embargo, se han reportado las siguientes interacciones fármaco-fármaco para productos que contienen mesalazina:

- El uso concomitante de mesalazina con agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, puede aumentar el riesgo de reacciones renales.

- En pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina y/o cualquier otro fármaco que se sepa que causa mielotoxicidad, el uso concurrente de mesalazina puede aumentar el potencial de discrasias sanguíneas, insuficiencia de la médula ósea y complicaciones asociadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que existe incongruencias entre las indicaciones y el ítem de posología dado que en este último aparecen condiciones no mencionadas en las indicaciones, por tanto, es necesario que armonice los dos apartados.

Adicionalmente, la Sala recomienda incluir los siguientes textos:

En poblaciones especiales:

- **Pacientes con insuficiencia renal:**
 - **Se sabe que la mesalazina se excreta en forma importante por vía renal, y el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insuficiencia renal. Pueden ser necesarios ajustes de dosis; sin embargo, no se dispone de pautas específicas para los ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Suspenda la mesalazina si la función renal se deteriora durante la terapia.

- Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Pacientes con insuficiencia hepática:
 - No se dispone de directrices específicas para los ajustes de dosis en caso de insuficiencia hepática. Úsele con precaución.
 - Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Pacientes de edad avanzada:
 - Se puede tomar la dosis normal de un adulto a menos se tenga una afectación grave en la función renal o hepática. No se han realizado estudios con personas de edad avanzada.

En advertencias, adicionar:

- La mesalazina debe ser utilizada con cautela en pacientes con úlceras gástricas o duodenales
- El control de pruebas de función hepática, además de las de función renal, inicialmente cada dos semanas y posteriormente cada cuatro semanas.
- Discrasia sanguínea: Muy raramente se han notificado casos graves de discrasia sanguínea. El tratamiento con mesalazina se debe interrumpir inmediatamente si existe la sospecha o evidencia de discrasia sanguínea (signos inexplicables de sangrado, contusiones, purpura, anemia, fiebre persistente o dolor de garganta), y los pacientes deben consultar a su médico inmediatamente
- Deterioro de la función hepática Ha habido informes de aumento de niveles de enzimas hepáticas en pacientes tratados con preparaciones que contenían mesalazina. Se recomienda precaución si se administra a pacientes con deterioro hepático.

En advertencias, retirar el texto que dice:

“la mayoría de los pacientes que son intolerantes o hipersensibles a la sulfasalazina pueden tomar preparaciones de mesalazina sin riesgo de reacciones similares. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes alérgicos a la sulfasalazina”.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de reacciones adversas e interacciones.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Ensayos clínicos

En el análisis de seguridad agrupado de pacientes con colitis ulcerosa que participaron en los estudios clínicos, la mayoría de los sujetos no experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento asociados con Mesazina. De los eventos informados, la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. Las RAM notificadas con mayor frecuencia dentro del análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos de pacientes con colitis ulcerosa fueron colitis, cefalea, dolor abdominal, prueba de función hepática anormal, diarrea y náuseas.

El perfil de seguridad en la población pediátrica es consistente con el perfil de seguridad en estudios en adultos y en la experiencia post-comercialización.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (ADR) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$). No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos asociadas con Mesazina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema/Clase de órganos	Categoría de incidencia	Reacción adversa al medicamento
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Trombocitopenia
	Raros (0,01% a <0,1%)	*Agranulocitosis
	*No conocido	* Leucopenia, neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Hipersensibilidad (incluyendo erupción, prurito, urticaria y edema facial)
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Angioedema
	*No conocido	Reacción anafiláctica Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción farmacológica con eosinofilia y sistémica síntomas (DRESS), epidérmica tóxica (TEN)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Mareos, somnolencia
	*No conocido	*Aumento de la presión intracraneal
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Taquicardia
	*No conocido	*Miocarditis, pericarditis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	*No conocido	Enfermedad pulmonar intersticial, *Neumonitis por hipersensibilidad (incluyendo neumonitis intersticial, alveolitis alérgica, neumonitis eosinofílica), pleuresía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Distensión abdominal, dolor abdominal, colitis, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Prueba de función hepática anormal (por ejemplo, ALT, AST, bilirrubina)
	*No conocido	*Hepatotoxicidad, *Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Acné, alopecia
	*No conocido	Fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Artralgia, dolor de espalda
	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	*Mialgia
	*No conocido	*Síndrome similar al lupus
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes (0,1% a <1%)	Nefrolitiasis
	Raros (0,01% a <0,1%)	*Insuficiencia renal
	*No conocido	*Nefritis intersticial, *Diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de los senos</i>	*No conocido	Oligospermia (reversible)
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Frecuentes (1% a <10%)	Astenia, fatiga, pirexia

Descripciones de reacciones adversas seleccionadas:

Aumento de la presión intracraneal

Se han notificado casos de aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudo tumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna) con el uso de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mesalamina. Si no se detecta, esta condición puede resultar en la constricción del campo visual y la pérdida permanente de la visión.

La mesalamina debe suspenderse, si es clínicamente posible, si se produce este síndrome.

Diabetes insípida nefrogénica

Se han notificado casos de diabetes insípida nefrogénica con el uso de mesalamina.

Postcomercialización

Consulte la información del producto local

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en sujetos adultos sanos con mesalazina para investigar cualquier efecto de la mesalazina MMX sobre la farmacocinética y la seguridad de 4 antibióticos de uso común. No hubo interacciones clínicamente significativas de la mesalazina MMX con amoxicilina, ciprofloxacina XR, metronidazol o sulfametoxazol.

Sin embargo, se han reportado las siguientes interacciones fármaco-fármaco para productos que contienen mesalazina:

- El uso concomitante de mesalazina con agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina, puede aumentar el riesgo de reacciones renales.

- En pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina y/o cualquier otro fármaco que se sepa que causa mielotoxicidad, el uso concurrente de mesalazina puede aumentar el potencial de discrasias sanguíneas, insuficiencia de la médula ósea y complicaciones asociadas.

La Sala recomienda ajustar la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.8 RYDAPT® 25 MG CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20117428
Radicado : 20211100702 / 20221170994
Fecha : 02/08/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada capsula blanda contiene Midostaurina 25 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (lma) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en flt3.

Contraindicaciones

Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento. En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con rydapt hasta que el recuento sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con lma, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, como se recomienda en la tabla 1.

Se debe suspender definitivamente el tratamiento con rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con rydapt.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con rydapt.

Disfunción cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos de msa, ms-nha y lm se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (icc) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fevi). En los ensayos clínicos aleatorizados en lma no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los brazos de rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia.

En los pacientes en riesgo, debe utilizarse rydapt con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la fevi cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento). Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo qtc en los pacientes tratados con midostaurina, sin embargo, no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prolongación de qtc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos).

Si rydapt se tomara con otros medicamentos que prolongan el intervalo qt se debe considerar valorar el intervalo qt por ecg.

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los nci - ctcae).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto.

Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado. Se desconoce si rydapt puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, las mujeres que usen anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Como no puede descartarse que rydapt cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Pacientes pediátricos rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la lma infantil a base de antraciclinas, fludarabina y citarabina, debido al riesgo de prolongación del período de recuperación hematológica (p. Ej., trombocitopenia y neutropenia severas prolongadas)

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002969 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 numeral 3.1.9.6. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20221170994
- Información para prescribir Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20221170994
- Declaración sucinta Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20221170994

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con RYDAPT debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de RYDAPT es de 50 mg dos veces al día. RYDAPT se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 ($CAN < 0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que la CAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia ($CAN < 1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.

CAN: cifra absoluta de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh)

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de Rydapt en niños y adolescentes (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

RYDAPT debe administrarse por vía oral, dos veces al día (cada 12 horas aproximadamente). RYDAPT debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de RYDAPT deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua. No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de RYDAPT, sino la dosis prevista siguiente.

Monitorización durante el tratamiento con Rydapt

Se debe pensar en la posibilidad de monitorizar el intervalo QT por ECG si Rydapt se administra junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia o infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con RYDAPT hasta que la CAN sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con RYDAPT (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con RYDAPT. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con RYDAPT.

Disfunción cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los brazos de Rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. En los pacientes en riesgo, debe utilizarse Rydapt con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento).

Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con midostaurina, sin embargo, no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación de QTc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos). Si Rydapt se tomara con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT se debe considerar valorar el intervalo QT por ECG.

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis de origen no infeccioso en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que RYDAPT puede ser dañino para el feto cuando se administra a embarazadas. La administración de midostaurina durante el período de la organogénesis a ratas y conejas preñadas resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las embarazadas del riesgo para el embrión o feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que Rydapt cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado eficacia y seguridad en menores de 18 años, por tanto, Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclina, fludarabina y citarabina.

Nuevas interacciones

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la enzima CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos in vivo e in vitro indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas in vivo.

Efecto de otros medicamentos sobre RYDAPT

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de RYDAPT.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de RYDAPT tras dosis múltiples de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, 10 veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado de equilibrio en un subgrupo de pacientes ($N = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$) en el estado de equilibrio se multiplicaba por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron la midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$). No se observó ningún efecto en los metabolitos CGP62221 ni CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona, entre otros. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban de forma potente la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de midostaurina tras dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de la midostaurina en un 73% y del $AUC_{0-\infty}$ en un 96%. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421.

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

Sustratos de las enzimas del CYP

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de bupropión (sustrato de la CYP2B6) y dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) hasta alcanzar el estado de equilibrio redujo el $AUC_{0-\infty}$ y el $AUC_{0-\text{últ}}$ del bupropión en un 48% y un 49%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 55% en comparación con la administración solo de bupropión. Esto indica que la midostaurina es un inductor débil de la CYP2B6. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP2B6 deben

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

De acuerdo con los datos in vitro, la midostaurina y sus metabolitos activos, CGP52421 y CGP62221, se consideran inhibidores de la CYP1A2 y la CYP2E1, e inductores de la CYP1A2. Por tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP1A2 y la CYP2E1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Sustratos de los transportadores

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de rosuvastatina (sustrato de la BCRP) y una sola dosis de midostaurina (100 mg) aumentó el AUC_{0-∞} y el AUC_{0-últ} de la rosuvastatina en un 37% y un 48%, respectivamente, y la C_{máx} se duplicó (aumentó en 2,01 veces) en comparación con la administración solo de rosuvastatina. Esto indica que la midostaurina tiene un efecto inhibidor débil de la BCRP. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador BCRP deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Anticonceptivos hormonales

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre las dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) administradas hasta alcanzar el estado de equilibrio y los anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol y levonorgestrel en mujeres sanas. Por lo tanto, no es previsible que la eficacia anticonceptiva de esta combinación se vea comprometida debido a la administración simultánea de midostaurina.

Interacciones con alimentos

Véase el subapartado Absorción del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.
FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2021, numeral 3.1.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge parcialmente al concepto de la Sala, sin embargo, en lo referente a posología en pacientes con insuficiencia hepática severa, con base en modelamientos y sin evidencia clínica que lo soporte, propone mantener la información de no modificar la posología en estos pacientes, la Sala no comparte este análisis y recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y administración

El tratamiento con RYDAPT debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Rydapt se debe tomar por vía oral dos veces al día con un intervalo entre dosis de 12 horas. Las cápsulas se deben tomar con comida.

Se deben administrar antieméticos profilácticos según la práctica médica habitual y según la tolerancia de cada paciente

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de RYDAPT es de 50 mg dos veces al día. RYDAPT se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 ($CAN < 0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que la CAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia ($CAN < 1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.

CAN: cifra absoluta de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve y moderada (clase A y B de Child-Pugh). La exposición a midostaurina o a su metabolito activo, CGP622221, es sustancialmente inferior en pacientes con insuficiencia hepática grave que en pacientes con una función hepática normal. Sin embargo, no hay suficientes datos de eficacia en pacientes con insuficiencia hepática grave que sugieran que sea necesario un ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de Rydapt en niños y adolescentes (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

RYDAPT debe administrarse por vía oral, dos veces al día (cada 12 horas aproximadamente). RYDAPT debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de RYDAPT deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua. No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de RYDAPT, sino la dosis prevista siguiente.

Monitorización durante el tratamiento con Rydapt

Se debe pensar en la posibilidad de monitorizar el intervalo QT por ECG si Rydapt se administra junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Nuevas precauciones y advertencias

Neutropenia o infecciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con RYDAPT hasta que la CAN sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con RYDAPT (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con RYDAPT. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con RYDAPT.

Disfunción cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los brazos de Rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. En los pacientes en riesgo, debe utilizarse Rydapt con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento).

Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con midostaurina, sin embargo, no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación de QTc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos). Si Rydapt se tomara con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT se debe considerar valorar el intervalo QT por ECG.

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis de origen no infeccioso en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que RYDAPT puede ser dañino para el feto cuando se administra a embarazadas. La administración de midostaurina durante el período de la organogénesis a ratas y conejas preñadas resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las embarazadas del riesgo para el embrión o feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que Rydapt cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado eficacia y seguridad en menores de 18 años, por tanto, Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclina, fludarabina y citarabina.

Nuevas interacciones

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la enzima CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos in vivo e in vitro indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas in vivo.

Efecto de otros medicamentos sobre RYDAPT

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de RYDAPT.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de RYDAPT tras dosis múltiples de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, 10 veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado de equilibrio en un subgrupo de pacientes ($N = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$) en el estado de equilibrio se multiplicaba por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron la midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{m\acute{i}n}$). No se observó ningún efecto en los metabolitos CGP62221 ni CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona, entre otros. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban de forma potente la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan). Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de midostaurina tras dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de la midostaurina en un 73% y del $AUC_{0-\infty}$ en un 96%. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421.

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

Sustratos de las enzimas del CYP

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de bupropión (sustrato de la CYP2B6) y dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) hasta alcanzar el estado de equilibrio redujo el $AUC_{0-\infty}$ y el AUC_{0-} últ del bupropión

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en un 48% y un 49%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 55% en comparación con la administración solo de bupropión. Esto indica que la midostaurina es un inductor débil de la CYP2B6. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP2B6 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

De acuerdo con los datos in vitro, la midostaurina y sus metabolitos activos, CGP52421 y CGP62221, se consideran inhibidores de la CYP1A2 y la CYP2E1, e inductores de la CYP1A2. Por tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP1A2 y la CYP2E1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Sustratos de los transportadores

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de rosuvastatina (sustrato de la BCRP) y una sola dosis de midostaurina (100 mg) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y el $AUC_{0-\text{últ}}$ de la rosuvastatina en un 37% y un 48%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ se duplicó (aumentó en 2,01 veces) en comparación con la administración solo de rosuvastatina. Esto indica que la midostaurina tiene un efecto inhibidor débil de la BCRP. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador BCRP deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Anticonceptivos hormonales

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre las dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) administradas hasta alcanzar el estado de equilibrio y los anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol y levonorgestrel en mujeres sanas. Por lo tanto, no es previsible que la eficacia anticonceptiva de esta combinación se vea comprometida debido a la administración simultánea de midostaurina.

Interacciones con alimentos

La absorción de midostaurina (AUC) en sujetos sanos aumentó en un promedio de un 22 % cuando Rydapt se administró con una comida normal y en un 59 %, cuando se administró con una comida rica en grasas. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de midostaurina disminuyó en un 20 % con una comida normal y en un 27 % con una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda tomar Rydapt con comida.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.1.9.9 DERMIVATE LOCION CAPILAR

Expediente : 58452
Radicado : 20211106960 / 20221172994
Fecha : 04/08/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 100 ml de loción contiene clobetasol 17 propionato equivalente a clobetasol propionato anhidro 0,05g

Forma farmacéutica: loción

Indicación

Dermatosis del cuero cabelludo sensibles a los corticoides como: psoriasis y dermatosis recalcitrante

Contraindicaciones

Las siguientes afecciones no se deben tratar con dermovate infecciones del cuero cabelludo. Dermovate está contraindicado para dermatosis, incluyendo dermatitis, en niños menores de 1 año de edad.

Advertencias y precauciones:

Dermovate debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (hhs), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- duración de la exposición;
- aplicación en un área de superficie extensa;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- uso en áreas ocluidas de la piel (p. Ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel desnuda u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;

- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

La terapia con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo en los niños. Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. En caso de necesitar dermóvate propionato para el uso en niños, se recomienda que el tratamiento se limite sólo a unos pocos días y se revise semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utiliza en la psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad

No hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos en la fertilidad

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clobetasol administrado subcutáneamente en ratas no tuvieron efecto en la capacidad de apareamiento; sin embargo, la fertilidad disminuyó con la dosis más alta.

Embarazo

Existen datos limitados del uso de dermovate en mujeres embarazadas.

La administración tópica de corticosteroides a hembras preñadas puede causar anormalidades en el desarrollo fetal (ver información preclínica).

La relevancia de este hallazgo en seres humanos no se ha establecido. La administración de dermovate durante el embarazo solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el feto. Se debería utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible.

Lactancia

El uso seguro de corticosteroides tópicos durante la lactancia no se ha establecido.

Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides podría resultar en absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. La administración de dermovate durante la lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el infante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y el uso de maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de dermovate en el rendimiento al conducir vehículos o la capacidad para operar maquinarias. No se prevé que ocurra un efecto perjudicial en tales actividades, a partir del perfil de reacciones adversas de la aplicación tópica de dermovate.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003844 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM numeral 3.1.9.9. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS16/IP108 allegado mediante radicado No. 20221172994
- Información para Prescribir GDS16/IP108 allegado mediante radicado No. 20221172994

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Se debe aplicar una pequeña cantidad de DERMOVATE al cuero cabelludo por la mañana y por la noche hasta que se note una mejoría. Es posible entonces mantener la mejoría aplicando una vez al día o con menor frecuencia.

Debido a la naturaleza inflamable de DERMOVATE, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de alguna flama durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños

DERMOVATE está contraindicado en niños menores de 1 año de edad.

En los niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos.

Se debe tener la precaución al usar propionato de clobetasol de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy rara Infección oportunista

Trastornos del sistema inmune

Muy rara Hipersensibilidad local

Alteraciones endócrinas

Muy rara Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, hiperglucemia/glucosuria, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricorrexis.

Trastornos oculares

Muy rara Catarata, coriorretinopatía serosa central, glaucoma

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Muy rara Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustulosa, eritema, erupción, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy rara Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

*Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2021, numeral 3.1.9.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia, con la siguiente información:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Se debe aplicar una pequeña cantidad de DERMOVATE al cuero cabelludo por la mañana y por la noche hasta que se note una mejoría. Es posible entonces mantener la mejoría aplicando una vez al día o con menor frecuencia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a la naturaleza inflamable de DERMOVATE, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de alguna flama durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Niños

DERMOVATE está contraindicado en niños menores de 1 año de edad.

En los niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos.

Se debe tener la precaución al usar propionato de clobetasol de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy rara Infección oportunista

Trastornos del sistema inmune

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy rara Hipersensibilidad local

Alteraciones endócrinas

Muy rara Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS): rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, hiperglucemia/glucosuria, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricurrexis.

Trastornos oculares

Muy rara Catarata, coriorretinopatía serosa central, glaucoma

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Muy rara Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustulosa, eritema, erupción, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy rara Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

***Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión GDS16/IPI08 y la información para prescribir GDS16/IPI08 allegado mediante radicado No. 20221172994.

**3.1.9.10 RELVAR® ELLIPTA ® 200 MCG/25 MCG POLVO PARA INHALACIÓN
RELVAR® ELLIPTA ® 100 MCG/25 MCG POLVO PARA INHALACIÓN**

Expediente : 20100456 / 20096310
Radicado : 20221175554 / 20221175544
Fecha : 08/08/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.
Composición:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cada dosis administrada contiene Furoato de Fluticasona micronizado 200 mcg (cada dosis administrada contiene furoato de fluticasona) 184,00 ug, Rifenatato de vilanterol micronizado equivalente a vilanterol 25 mcg (cada dosis administrada contiene vilanterol) 22,00 ug
- Cada dosis contiene furoato de fluticasona micronizado 100,0 mcg, trifenatato de vilanterol micronizado equivalente a vilanterol 25,0 mcg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

Para el expediente 20100456

Nuevas indicaciones: relvar 100 mcg / 25 mcg asma relvar ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: - pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda". - pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con beta2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente. Epoc relvar ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de epoc en pacientes con historia de exacerbaciones. Relvar 200 mcg / 25mcg asma relvar ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: - pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda". - pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con beta2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente

Para el expediente 20096310

Asma relvar ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: -pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda". -pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con beta2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente. Epoc relvar ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de epoc en pacientes con historia de exacerbaciones.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Relvar ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (laba)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un laba solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (laba)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los laba pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con epoc se incrementa por el uso de los laba.

Exacerbaciones

Relvar ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de epoc, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento 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.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con relvar ellipta, por asma o epoc sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con relvar ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar relvar ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir 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. Relvar ellipta debe

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo relvar ellipta. En un estudio controlado con placebo en sujetos con historia de, o un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, no hubo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves, o adjudicación de muertes de causa cardiovascular en pacientes recibiendo furoato de fluticasona /vilanterol comparado con placebo (véase reacciones adversas). Sin embargo, relvar ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicas relacionados con corticosteroides (véase farmacocinética).

Efectos sistémicos de corticosteroides

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 corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje hpa, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar al oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (crsc).

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

Hiperglucemia

Ha habido reportes de aumentos en los niveles de glucosa en sangre con furoato de fluticasona/vilanterol. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de diabetes mellitus (véase reacciones adversas).

Neumonía

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con epoc que reciben relvar elipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales (ver estudios clínicos y reacciones adversas).

Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con epoc ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de epoc. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con epoc que reciben relvar elipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{vef1} < 50\%$ predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ vilanterol 100/25 o placebo (véase reacciones adversas). No se identificaron factores de riesgo.

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
- Inserto Versión GDS12/IP12 de 27 de mayo de 2021 allegado mediate radicado inicial
- Información para prescribir versión GDS12/IP12 de 27 de mayo de 2021 allegado mediate radicado inicial

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación.

RELVAR ELLIPTA solo es para uso mediante inhalación.

RELVAR ELLIPTA debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

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

ASMA

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

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

Poblaciones

Adultos (mayores de 18 años de edad)

La dosis recomendada de RELVAR ELLIPTA es:

Una inhalación de RELVAR ELLIPTA de 100/25 microgramos una vez al día

o

Una inhalación de RELVAR ELLIPTA de 200/25 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de RELVAR ELLIPTA de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

RELVAR ELLIPTA 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con RELVAR ELLIPTA 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELVAR ELLIPTA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada de RELVAR ELLIPTA es:

Una inhalación de RELVAR ELLIPTA de 100/25 microgramos una vez al día. RELVAR ELLIPTA de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (AUC) (ver Farmacocinética).

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. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos (véase Farmacocinética).

Nuevas contraindicaciones

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes apartados de la información farmacológica para el producto de la referencia así:

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación.

Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) solo es para uso mediante inhalación.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

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

ASMA

Debe advertirse a los pacientes que Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones

Adultos (mayores de 18 años de edad)

La dosis recomendada de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) es:

Una inhalación de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) de 100/25 microgramos una vez al día

o

Una inhalación de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) de 200/25 microgramos una vez al día

Debe considerarse una dosis inicial de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticoesteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC

Poblaciones

Adultos

La dosis recomendada de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) es:

Una inhalación de Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) de 100/25 microgramos una vez al día. Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños

El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a Furoato de fluticasona (AUC) (ver Farmacocinética).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos (véase Farmacocinética).

Nuevas contraindicaciones

Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a Furoato de fluticasona – Vilanterol, polvo para inhalación (RELVAR® ELLIPTA®) o a cualquiera de los excipientes.

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

3.1.9.11 CANDESARTAN TABLETAS 8 MG

Expediente : 19932060
Radicado : 20211189793 / 20221179936
Fecha : 12/08/2022
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene 8 mg de candesartan cilexetilo

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Embarazo y lactancia. No debe emplearse durante el embarazo debido a los posibles efectos sobre el feto. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia debe interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003866 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEM numeral 3.1.9.9 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PIL_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221179936
- Información para prescribir versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PI_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221179936

Nueva dosificación

Información prescriptiva

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4 y 2.5). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2.4).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min) (ver sección 2.4)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 2.3)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan ≥ 50kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2.4).

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2.4).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 2.3).

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 40\%$) en pacientes adultos que no toleren inhibidor es de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Posología

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 1, 2 y 5). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min) (ver sección 2)

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver sección 1)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan ≥ 50kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2).

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología. Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 1).

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 40\%$) en pacientes adultos que no toleren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas contraindicaciones

Información prescriptiva

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 2.4).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

Información para el paciente (inserto)

No tome Candesartán

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 2).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de estas situaciones consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar candesartán.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 2.6). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 2.5).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3).

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 2.3).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2.2).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 2.2).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema reninaangiotensina- aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >umol/l (>3mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 4). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver sección 5).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina- aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia.

Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver sección 2).

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver sección 2).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 3).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 3).

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Candesartán contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Candesartán contiene sodio

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

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.6 son: 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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesarán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg ($n=3.803$) con placebo ($n=3.796$), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Sin embargo, es importante que usted conozca estos posibles efectos adversos.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 4 son:
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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg ($n=3.803$) con placebo ($n=3.796$), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2.4).

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén
Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 2.3 y 2.4).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2).

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 1 y 2).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2022, numeral 3.1.9.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Candesartán se puede administrar junto con otros agentes. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular.

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min).

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- **En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.**
- **En pacientes que pesan ≥ 50kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada.

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m².

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año.

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 40\%$) en pacientes adultos que no toleren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Segundo y tercer trimestre del embarazo.**
- **Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.**
- **La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.**
- **Niños por debajo de 1 año de edad.**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 2.6). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo.

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal
Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m².

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

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

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.6 son: 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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio.

Nuevas interacciones

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Finalmente, la Sala Recomienda aprobar el inserto Versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PIL_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 y la información para prescribir versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_8mg_PI_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegados mediante radicado No. 20221179936.

3.1.9.12 CANDESARTAN 16 MG TABLETAS

Expediente : 20022576
Radicado : 20211189775 / 20221179968
Fecha : 12/08/2022

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta contiene 16 mg de candesartan cilexetilo

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, lactancia. No debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitantemente de diuréticos ahorradores de potasio. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. No indicado en niños menores de 15 años. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes CON NEFROPATÍA DIABÉTICA.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003863 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEM numeral 3.1.9.7 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PIL_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221179968
- Información para prescribir versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PI_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221179968

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Información prescriptiva

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 2.3, 2.4 y 2.5). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2.4).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min) (ver sección 2.4)

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 2.3)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan $\geq$ 50kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2.4).

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2.4).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 2.3).

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq$ 40 %) en pacientes adultos que no toleren inhibidor es de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Posología

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 1, 2 y 5). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 2).

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min) (ver sección 2)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver sección 1)

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan $\geq$ 50kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 2).

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología. Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 1).

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 40\%$) en pacientes adultos que no toleren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas contraindicaciones

Información prescriptiva

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 2.4).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

Información para el paciente (inserto)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No tome Candesartán

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 2).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de estas situaciones consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar candesartán.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 2.6). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 2.5).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3).

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 2.3).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 2.2).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 2.2).

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema reninaangiotensina- aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >umol/l (>3mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 4). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver sección 5).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina- aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia.

Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina- angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver sección 2).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver sección 2).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal
Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m² (ver sección 3).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 3).

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Candesartán contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Candesartán contiene sodio

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

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.6 son:
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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesarán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Sin embargo, es importante que usted conozca estos posibles efectos adversos.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 4 son:

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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesarán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 2.4).

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2.4).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén
Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 2.3 y 2.4).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 2).

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 1 y 2).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2022, numeral 3.1.9.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología en hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Candesartán se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de Candesartán.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con reducción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular.

Insuficiencia renal

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min).

Insuficiencia hepática

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.

Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario, con más frecuencia que en pacientes de otras razas, aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial.

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:

La dosis recomendada inicial es de 4 mg una vez al día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan ≥ 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada.

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m².

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Niños menores de 1 año a < 6 años

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a < 6 años de edad. Con los datos disponibles actualmente no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año.

Posología en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ≤ 40 %) en pacientes adultos que no toleren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán es de 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 2.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración Vía oral.

Candesartán se tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 mL/min.). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad y pacientes con la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trasplantados renales

La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis de diuréticos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo.

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m².

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Advertencias especiales respecto a los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de reacciones adversas no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento debidos a reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Según esta definición las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 2.6 son: 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 $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10.000$).



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
	Frecuencia no conocida	Psoriasis y exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año. En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej. $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y muy rara ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y muy raras ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) en niños, pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

El perfil global de seguridad para Candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y experiencia post- comercialización.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 2.4)

Resultados analíticos:

Hiperpotasemia y alteración renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio.

Nuevas interacciones

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como heparina), pueden incrementar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén

Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PIL_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 y la información para prescribir versión CO_CANDESARTAN_TAB REC_16mg_PI_L Fecha de Revisión 02 de agosto de 2022 CCDS V1 allegados mediante radicado No. 20221179968.

3.1.9.13 COLLOPLUS® SOLUCIÓN

Expediente : 19995450
Radicado : 20221180613

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 12/08/2022
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:
Cada 100 ml de solución contienen 18,095g de ácido salicílico, 4,52375g de ácido láctico

Forma farmacéutica: solución tópica

Indicaciones:
Queratolítico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, no usar sobre la piel sana, en pacientes diabéticos o con afecciones circulatorias periféricas, evítese el contacto con los ojos y membranas mucosas, lunares, marcas de nacimiento o verrugas con pelo

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 en interacciones
- Información para prescribir versión 1.0 del 15/02/2022 allegada mediante radicado No. 20221180613

Nueva dosificación

Administrar en adultos, ancianos y niños a partir de 2 años.
Aplicar diariamente sólo en las zonas afectadas.

Niños:

Los niños menores de 12 años deben ser tratados bajo supervisión. No se recomienda el tratamiento de niños menores de 2 años.

Colloplus® debe aplicarse sobre la verruga una vez al día, preferiblemente al acostarse.

Procedimiento de aplicación:

1. La verruga debe empaparse en agua caliente durante 5 minutos y secarse bien con una toalla limpia.
2. La superficie de la verruga debe frotarse con una lima de uñas, una piedra pómez, una lima de esmeril o un paño grueso, teniendo cuidado de no provocar una hemorragia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3. Aplicar una fina capa de Colloplus® directamente sobre la verruga. Se debe tener cuidado de evitar la piel sana circundante.
4. La solución debe dejarse secar completamente. La verruga debe cubrirse con un esparadrapo (apósito) si es grande o si está en el pie para facilitar la penetración de los ingredientes.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra lo siguiente:

- Las verrugas hayan sido tratadas durante 12 semanas
- La verruga haya desaparecido por completo y se hayan restaurado las líneas normales de la piel.

En el caso de las verrugas, la mejora clínicamente visible debería producirse en 1 o 2 semanas, pero el efecto máximo puede esperarse después de 4 a 8 semanas.

Si las verrugas persisten después de 12 semanas de tratamiento, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos si las verrugas cubren una zona grande del cuerpo (más de 5 cm²) (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si se produce irritación de la piel.

Debido a la naturaleza inflamable de Colloplus®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después del uso.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

No utilizar sobre heridas abiertas, piel irritada o enrojecida, denudada o con vesículas, o cualquier zona que esté infectada.

Colloplus® no debe utilizarse en la cara, las regiones anogenitales, los lunares, las marcas de nacimiento, las membranas mucosas, las verrugas en las que crezca pelo, los bordes rojos o un color inusual. Evitar la aplicación sobre la piel normal, y en las mamas.

No usar en pacientes diabéticos o con enfermedad vascular periférica.

Nuevas precauciones o advertencias

Este medicamento contiene 10%v/v de etanol en cada aplicación. Puede causar sensación de quemazón en la piel dañada.

Colloplus® puede causar irritación ocular. Evitar el contacto con los ojos y otras mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos u otras mucosas, lavar con agua durante 15 minutos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Evitar la exposición de la piel sana (ver Reacciones Adversas).
Colloplus® puede causar irritación de la piel. Si se produce una irritación cutánea excesiva, debe interrumpirse el tratamiento.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área grande del cuerpo (más de 5 cm²) debido al riesgo potencial de toxicidad por salicilatos.

Colloplus® no se recomienda en pacientes con diabetes, problemas circulatorios o neuropatía periférica, excepto bajo la supervisión de un médico.

Los salicilatos orales tomados durante o inmediatamente después de una enfermedad viral se han asociado con el síndrome de Reye y, por tanto, existe un riesgo teórico con los salicilatos tópicos.

Por tanto, no se aconseja su uso en niños o adolescentes durante o inmediatamente después de la varicela, la gripe u otras infecciones víricas. Y es posible que ocurran urticaria y reacciones anafilácticas y de eritema multiforme en personas alérgicas a los salicilatos.

Se ha informado de que los salicilatos se excretan a través de la leche materna (véase Embarazo y lactancia).

Se debe aconsejar a los pacientes que no inhalen el vapor.

Población pediátrica

Los niños pequeños pueden tener mayor riesgo de efectos adversos por mayor absorción del ácido salicílico a través de la piel y pueden más probablemente tener irritación en la piel. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Personas de edad avanzada

Los pacientes geriátricos más probablemente tienen enfermedades de los vasos sanguíneos relacionadas con la edad; esto debe tenerse en cuenta por la posibilidad de efectos adversos

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo las notificaciones aisladas.

Datos de ensayos clínicos:

Trastornos del sistema inmunitario,
Común: Erupción cutánea

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo,
Muy frecuentes: Reacción en el lugar de aplicación, prurito, sensación de quemazón, eritema, descamación, sequedad
Común: Hipertrofia de la piel

Datos posteriores a la comercialización,

Trastornos del sistema inmunitario,
Raro: Hipersensibilidad en el lugar de aplicación incluyendo inflamación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo,
Raros: Dolor e irritación en el lugar de aplicación Decoloración en el lugar/piel de aplicación
La exposición a la piel sana puede producir ampollas en el lugar de aplicación y exfoliación de la piel (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).
Dermatitis alérgica

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del Sistema local de farmacovigilancia.

Nuevas interacciones

Colloplus® tópico puede aumentar la absorción de otros medicamentos de aplicación tópica. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de Colloplus® y otros medicamentos tópicos en la zona tratada. Como la exposición sistémica de Colloplus® aplicado tópicamente es baja, no se prevé una interacción con medicamentos administrados sistémicamente.
Dada la acción queratolítica del producto, no debe aplicarse juntamente con otro queratolítico, ya que podría potenciar el efecto.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

**Administrar en adultos, ancianos y niños a partir de 2 años.
Aplicar diariamente sólo en las zonas afectadas.**

Niños:

Los niños menores de 12 años deben ser tratados bajo supervisión. No se recomienda el tratamiento de niños menores de 2 años.

Colloplus® debe aplicarse sobre la verruga una vez al día, preferiblemente al acostarse. Procedimiento de aplicación:

- 1. La verruga debe empaparse en agua caliente durante 5 minutos y secarse bien con una toalla limpia.**
- 2. La superficie de la verruga debe frotarse con una lima de uñas, una piedra pómez, una lima de esmeril o un paño grueso, teniendo cuidado de no provocar una hemorragia.**
- 3. Aplicar una fina capa de Colloplus® directamente sobre la verruga. Se debe tener cuidado de evitar la piel sana circundante.**
- 4. La solución debe dejarse secar completamente. La verruga debe cubrirse con un esparadrapo (apósito) si es grande o si está en el pie para facilitar la penetración de los ingredientes.**

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra lo siguiente:

- Las verrugas hayan sido tratadas durante 12 semanas**
- La verruga haya desaparecido por completo y se hayan restaurado las líneas normales de la piel.**

En el caso de las verrugas, la mejora clínicamente visible debería producirse en 1 o 2 semanas, pero el efecto máximo puede esperarse después de 4 a 8 semanas.

Si las verrugas persisten después de 12 semanas de tratamiento, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos si las verrugas cubren una zona grande del cuerpo (más de 5 cm²) (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si se produce irritación de la piel.

Debido a la naturaleza inflamable de Colloplus®, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después del uso.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

No utilizar sobre heridas abiertas, piel irritada o enrojecida, denudada o con vesículas, o cualquier zona que esté infectada.

Colloplus® no debe utilizarse en la cara, las regiones anogenitales, los lunares, las marcas de nacimiento, las membranas mucosas, las verrugas en las que crezca pelo, los bordes rojos o un color inusual. Evitar la aplicación sobre la piel normal, y en las mamas.

No usar en pacientes diabéticos o con enfermedad vascular periférica.

Nuevas precauciones o advertencias

Este medicamento contiene 10%v/v de etanol en cada aplicación. Puede causar sensación de quemazón en la piel dañada.

Colloplus® puede causar irritación ocular. Evitar el contacto con los ojos y otras mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos u otras mucosas, lavar con agua durante 15 minutos.

Evitar la exposición de la piel sana (ver Reacciones Adversas).

Colloplus® puede causar irritación de la piel. Si se produce una irritación cutánea excesiva, debe interrumpirse el tratamiento.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos si las verrugas cubren un área grande del cuerpo (más de 5 cm²) debido al riesgo potencial de toxicidad por salicilatos.

Colloplus® no se recomienda en pacientes con diabetes, problemas circulatorios o neuropatía periférica, excepto bajo la supervisión de un médico.

Los salicilatos orales tomados durante o inmediatamente después de una enfermedad viral se han asociado con el síndrome de Reye y, por tanto, existe un riesgo teórico con los salicilatos tópicos.

Por tanto, no se aconseja su uso en niños o adolescentes durante o inmediatamente después de la varicela, la gripe u otras infecciones víricas. Y es posible que ocurran urticaria y reacciones anafilácticas y de eritema multiforme en personas alérgicas a los salicilatos.

Se ha informado de que los salicilatos se excretan a través de la leche materna (véase Embarazo y lactancia).

Se debe aconsejar a los pacientes que no inhalen el vapor.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Los niños pequeños pueden tener mayor riesgo de efectos adversos por mayor absorción del ácido salicílico a través de la piel y pueden más probablemente tener irritación en la piel.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Personas de edad avanzada

Los pacientes geriátricos más probablemente tienen enfermedades de los vasos sanguíneos relacionadas con la edad; esto debe tenerse en cuenta por la posibilidad de efectos adversos

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy rara ($< 1/10.000$), incluyendo las notificaciones aisladas.

Datos de ensayos clínicos:

Trastornos del sistema inmunitario,

Común: Erupción cutánea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo,

Muy frecuentes: Reacción en el lugar de aplicación, prurito, sensación de quemazón, eritema, descamación, sequedad

Común: Hipertrofia de la piel

Datos posteriores a la comercialización,

Trastornos del sistema inmunitario,

Raro: Hipersensibilidad en el lugar de aplicación incluyendo inflamación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo,

Raros: Dolor e irritación en el lugar de aplicación Decoloración en el lugar/piel de aplicación

La exposición a la piel sana puede producir ampollas en el lugar de aplicación y exfoliación de la piel (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).
Dermatitis alérgica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado del balance

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del Sistema local de farmacovigilancia.

Nuevas interacciones

Colloplus® tópico puede aumentar la absorción de otros medicamentos de aplicación tópica. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de Colloplus® y otros medicamentos tópicos en la zona tratada. Como la exposición sistémica de Colloplus® aplicado tópicamente es baja, no se prevé una interacción con medicamentos administrados sistémicamente.

Dada la acción queratolítica del producto, no debe aplicarse juntamente con otro queratolítico, ya que podría potenciar el efecto.

En cuanto a la información para prescribir maestro 15-Feb-2022 Versión 1.0, la Sala recomienda al interesado realizar ajustes dado que en el numeral 6.4 de precauciones especiales de conservación se encuentra el siguiente texto *"No use TRAMAL después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes"*.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado incluir la condición de venta sin fórmula facultativa.

3.1.9.14 LOSARTAN 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20045848
Radicado : 20211189172 / 20221181922
Fecha : 16/08/2022
Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene losartán potásico 100 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Antihipertensivo.

Contraindicaciones

hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. Efectos secundarios puede presentar ligero vértigo pasajero. Advertencias: no utilizar terapia combinada con medicamentos que

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. Este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Precauciones: no se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003862 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEM numeral 3.1.9.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_LOSARTAN_TAB REC_100mg_PIL_L Fecha de revisión 09 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221181922
- Información para prescribir versión CO_LOSARTAN_TAB REC_100mg_PI_L Fecha de revisión 09 de agosto de 2022 CCDS V1 allegado mediante radicado No. 20221181922

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Posología

Hipertensión

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida) (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1).

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria ≥ 0.5 g/día

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central) (ver secciones 2.3, 2.4, 2.5 y 3.1), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardíaca

La dosis habitual de inicio de losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de losartán hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día (ver sección 2.4).

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 2.3 y 2.4).

Población pediátrica

6 meses - menos de 6 años

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños con edad entre 6 meses y menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.1 y 3.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos disponibles en estos grupos de pacientes.

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m² debido a la ausencia de datos (ver también sección 2.4).

Tampoco se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática (ver también sección 2.4).

Uso en personas de edad avanzada

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

Forma de administración

Las tabletas de losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua.
Las tabletas de losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá la dosis adecuada de Losartán, dependiendo de su estado y de si está tomando otros medicamentos. Es importante seguir tomando Losartán mientras se lo prescriba su médico para mantener un control constante de la presión arterial.

Pacientes adultos con presión arterial alta

Normalmente el tratamiento empieza con 50 mg de losartán (una tableta de Losartán 50 mg) una vez al día. El máximo efecto reductor de la presión arterial se debe alcanzar a las 3-6 semanas de empezar el tratamiento. Después, en algunos pacientes, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg de losartán (2 tabletas de Losartán 50 mg o una tableta de Losartán 100 mg) una vez al día.

Si estima que la acción de losartán es demasiado fuerte o débil, informe a su médico o farmacéutico.

Uso en niños y adolescentes

Niños menores de 6 años

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda Losartán para su uso en niños menores de 6 años, ya que no se ha demostrado que funcione en este grupo de edad.

Otra(s) forma(s) farmacéutica(s) de este medicamento puede(n) ser más adecuadas para los niños; pregunte a su médico o farmacéutico.

Pacientes adultos con presión arterial elevada y diabetes tipo 2 Normalmente el tratamiento empieza con 50 mg de losartán (una tableta de Losartán 50 mg) una vez al día. Después, la dosis se puede aumentar a 100 mg de losartán (dos tabletas de Losartán 50 mg o una tableta de Losartán 100 mg) una vez al día dependiendo de la respuesta de su presión arterial.

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos que reducen la presión arterial (p. ej. diuréticos, antagonistas del calcio, alfa o betabloqueantes y medicamentos de acción central), así como con insulina y otros medicamentos frecuentemente utilizados para disminuir el nivel de glucosa en la sangre (p. ej., sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca

Normalmente el tratamiento empieza con 12,5 mg de losartán (una tableta de Losartán 12,5 mg INICIO) una vez al día. Normalmente, la dosis se debe aumentar de forma gradual, semanalmente (es decir, 12,5 mg al día durante la primera semana, 25 mg al día durante la segunda semana, 50 mg al día durante la tercera semana, 100 mg al día durante la cuarta semana, 150 mg al día durante la quinta semana), hasta una dosis de mantenimiento determinada por su médico. Se puede usar una dosis máxima de 150 mg de losartán (por ejemplo, tres tabletas de Losartán 50 mg o una tableta de Losartán 100 mg y otro de Losartán 50 mg) una vez al día.

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, losartán normalmente se combina con un diurético (medicamento que aumenta la cantidad de agua que pasa por sus riñones) y/o digitálicos (medicamento que ayuda a que su corazón sea más fuerte y más eficiente) y/o un betabloqueante.

Posología en grupos de pacientes especiales

El médico puede recomendar una dosis menor, especialmente al empezar el tratamiento en ciertos pacientes, como aquellos tratados con diuréticos a dosis altas, en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes mayores de 75 años. No se recomienda el uso de losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección “no tome losartán”)

Administración

Las tabletas se deben tragar enteros con un vaso de agua. Debe intentar tomar su dosis diaria aproximadamente a la misma hora cada día. Es importante que siga tomando Losartán hasta que su médico le diga lo contrario.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si toma más Losartán del que debe

Si accidentalmente toma demasiadas tabletas, contacte con su médico inmediatamente. Los síntomas de sobredosis son presión arterial baja, aumento del ritmo cardíaco, y posiblemente disminución del ritmo cardíaco.

También puede llamar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: (91) 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad tomada. Se recomendará llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

Si olvidó tomar Losartán

Si accidentalmente olvida una dosis, simplemente tome la siguiente dosis con normalidad. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

No tome Losartán:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia: No indicado en niños menores de 15 años. La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada grave o diabetes está contraindicada, puede presentar ligero vértigo pasajero. Insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Hipersensibilidad

Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 2.8).

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja (ver sección 2.2).

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo placebo (ver sección 2.8). Por tanto, se deben

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim) (ver sección 2.5).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

No se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática (ver sección 2.2).

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina- angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina- aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m² debido a la ausencia de datos (ver sección 2.2).

La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando losartán se administra en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal (ver sección 2.5).

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de losartán.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución (ver sección 3.1).

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Excipientes

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

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 2.3 y 2.6).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 2.5 y 3.1).

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Losartán. Debe informar al médico si cree que está embarazada (o pudiera estarlo). No se recomienda Losartán al principio del embarazo, y no se debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar graves daños a su bebé si se utiliza en esta etapa (ver sección Embarazo).

Es importante que informe a su médico antes de tomar Losartán:

si ha tenido antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta)

si tiene vómitos excesivos o diarrea, que provoquen una pérdida excesiva de fluido y/o sal de su cuerpo,
si está tomando diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de agua que pasa por sus riñones) o si sigue una dieta con restricción de sal que provoque una pérdida excesiva de líquidos y sal en su cuerpo

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



si sabe que tiene estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos que van a sus riñones
o si ha sufrido recientemente un trasplante de riñón,
si su función hepática está alterada
si tiene insuficiencia cardíaca con o sin insuficiencia renal o arritmias cardíacas
concomitantes potencialmente mortales. Es necesario prestar atención especial cuando
esté siendo tratado al mismo tiempo con un betabloqueante,
si tiene problemas en las válvulas de su corazón o en el músculo del corazón,
si tiene una cardiopatía coronaria (causada por un flujo sanguíneo reducido en los vasos
sanguíneos del corazón) o una enfermedad cerebrovascular (causada por una reducida
circulación de la sangre en el cerebro),
si tiene hiperalдостеронismo primario (un síndrome asociado con una elevada secreción de
la hormona aldosterona por la glándula suprarrenal debido a una alteración de esta
glándula),
si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión
arterial alta:
un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo, enalapril,
lisinopril, ramipril), en concreto si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
aliskirén.
Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de
electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.
Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico.

Niños y adolescentes

Losartán se ha estudiado en niños. Para más información, hable con su médico.

No se recomienda Losartán para su uso en niños que tienen problemas de riñón o de
hígado, ya que hay limitados datos disponibles en estos grupos de pacientes. No se
recomienda Losartán para su uso en niños menores de 6 años, ya que no se ha demostrado
que funcione en este grupo de edad.

Toma de Losartán con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera
tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando suplementos de potasio, sustitutos de la sal que
contengan potasio o medicamentos ahorradores de potasio como ciertos diuréticos
(amilorida, triamtereno, espironolactona) u otros medicamentos que puedan aumentar el
potasio sérico (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), ya que no se
recomienda la combinación con Losartán.

Mientras esté en tratamiento con Losartán, tenga especial precaución si toma alguno de los
siguientes medicamentos:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



otros medicamentos que disminuyen la presión arterial, ya que pueden producir una reducción adicional de la presión arterial. La presión arterial también se puede disminuir por algunos de los siguientes medicamentos/clase de medicamentos: antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como indometacina, incluidos inhibidores de la COX-2 (medicamentos que reducen la inflamación y que se pueden utilizar para aliviar el dolor), ya que pueden disminuir el efecto reductor de la presión arterial que produce losartán.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskirén

Si su función renal está alterada, el uso concomitante de estos medicamentos puede dar lugar a un empeoramiento de la función renal.

Los medicamentos que contienen litio no se deben tomar en combinación con losartán sin que su médico realice una supervisión cercana. Puede ser adecuado tomar medidas de precaución especiales (p. ej análisis de sangre).

Toma de Losartán con alimentos y bebidas
Losartán se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia Embarazo

Debe informar al médico si cree que está embarazada (o pudiera estarlo). Normalmente, su médico le aconsejará que deje de tomar Losartán antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le aconsejará tomar otro medicamento en vez de Losartán. No se recomienda Losartán al principio del embarazo, y no se debe tomar si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar graves daños a su bebé si se utiliza a partir del tercer mes del embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está en período de lactancia o está a punto de empezar la lactancia. No se recomienda Losartán a madres que estén en período de lactancia y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea continuar la lactancia. Especialmente si su hijo es un recién nacido o nació prematuro.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Es poco probable que Losartán afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como muchos medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, losartán puede provocar mareos o somnolencia en algunas personas. Si experimenta mareos o somnolencia, consulte con su médico antes de realizar dichas actividades.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Losartán contiene lactosa

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

Nuevas reacciones adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver estudio LIFE, sección 3.1).
- En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 3.1).
- En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver estudio RENAAL, sección 3.1).

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia			frecuente		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					rara
Trastornos psiquiátricos					
depresión					Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso					
mareo	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	
somnolencia	poco frecuente				
cefalea	poco frecuente			Poco frecuente	
trastorno del sueño	poco frecuente				
parestesia			Rara		
Migraña					Frecuencia no conocida
disgeusia					Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo	frecuente	frecuente			
acúfenos					Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos					
palpitaciones	poco frecuente				
angina de pecho	poco frecuente				
síncope			rara		
fibrilación auricular			rara		
accidente cerebrovascular			rara		
síncope			rara		
Trastornos vasculares					
hipotensión (ortostática) (que incluye efectos ortostáticos relacionados con la dosis)	poco frecuente		frecuente	frecuente	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea			Poco frecuente		
tos			Poco frecuente		Frecuencia conocida no
Trastornos gastrointestinales					
dolor abdominal	poco frecuente				
estreñimiento	poco frecuente				
diarrea			poco frecuente		frecuencia conocida no
náuseas			poco frecuente		
vómitos			poco frecuente		
Trastornos hepatobiliares					
pancreatitis					frecuencia conocida no
hepatitis					rara
anormalidades de la función hepática					frecuencia conocida no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
urticaria			poco frecuente		frecuencia conocida no
prurito			poco frecuente		frecuencia conocida no
erupción			poco frecuente		frecuencia conocida no
fotosensibilidad					frecuencia conocida no
Psoriasis y exacerbación de la psoriasis					frecuencia conocida no
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
mialgia					frecuencia conocida no
artralgia					frecuencia conocida no
rabdomiólisis					frecuencia conocida no
Trastornos renales y urinarios					
deterioro renal			frecuente		
fracaso renal			frecuente		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil/impotencia					frecuencia conocida no
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
astenia	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fatiga	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	
edema	poco frecuente				
malestar					frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias					
hiperpotasemia	frecuente		poco frecuente †	poco frecuente ‡	
alanina aminotransferasa (ALT) elevada §	rara				
aumento de urea en sangre, de creatinina y potasio en suero			frecuente		
hiponatremia					frecuencia no conocida
hipoglucemia				frecuente	

*Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

**Incluida púrpura de Henoch-Schönlein

|| Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

† Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de losartán en lugar de 50 mg

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con las tabletas de losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta lo siguiente, deje de tomar las tabletas de losartán e informe a su médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano:

Una reacción alérgica grave (erupción, picor, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar).

Este es un efecto adverso grave pero raro, que afecta a más de 1 paciente de 10.000, pero a menos de 1 paciente de 1.000. Puede necesitar atención médica urgente u hospitalización.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos con Losartán:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- mareo,
- presión arterial baja (especialmente después de pérdida excesiva de agua del cuerpo dentro de los vasos sanguíneos, p. ej. en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos),
- efectos ortostáticos relacionados con la dosis, como disminución de la presión arterial que se produce después de levantarse tras estar tumbado o sentado,
- debilidad,
- fatiga,
- poco azúcar en la sangre (hipoglucemia),
- demasiado potasio en la sangre (hiperpotasemia),
- cambios en la función renal, que incluye insuficiencia renal,
- número reducido de glóbulos rojos (anemia),
- aumento de la urea en sangre, de la creatinina sérica y del potasio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- somnolencia,
- dolor de cabeza,
- trastornos del sueño,
- sensación de latidos del corazón muy rápidos (palpitaciones),
- dolor fuerte en el pecho (angina de pecho),

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- dificultad para respirar (disnea),
- dolor abdominal,
- estreñimiento,
- diarrea,
- náuseas,
- vómitos,
- habones (urticaria),
- picor (prurito),
- erupción,
- hinchazón localizada (edema),
- tos.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- hipersensibilidad,
- angioedema,
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, incluida púrpura de Schönlein-Henoch),
- entumecimiento o sensación de hormigueo (parestesia),
- desmayo (síncope),
- latidos del corazón muy rápidos e irregulares (fibrilación atrial),
- ataque cerebral (ictus),
- inflamación del hígado (hepatitis),
- elevación de los niveles de la alanina aminotransferasa (ALT) en sangre, que normalmente se resuelve al interrumpir el tratamiento.

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

- número reducido de plaquetas,
- migraña,
- anomalías en la función hepática,
- dolor muscular y en las articulaciones,
- síntomas parecidos a la gripe,
- dolor de espalda e infección del tracto urinario,
- mayor sensibilidad a la luz del sol (fotosensibilidad),
- dolor muscular de origen desconocido con orina de color oscuro (color té) (rabdomiólisis),
- impotencia,
- inflamación del páncreas (pancreatitis),
- niveles de sodio en sangre bajos (hiponatremia),
- depresión,
- por lo general, sentirse mal (malestar),
- campanilleo, zumbido, ruido o chasquido en los oídos (acúfenos),

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- alteración del gusto (disgeusia).
- Psoriasis (enfermedad de la piel caracterizada por parches secos cubiertos de escamas plateadas) y empeoramiento de psoriasis

Los efectos adversos en niños son similares a los observados en adultos.

Nuevas interacciones

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 2.3, 2.4 y 3.1).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación

Posología

Hipertensión

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida).

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria ≥ 0.5 g/día

La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia cardíaca

La dosis habitual de inicio de losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de losartán hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

6 meses - menos de 6 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños con edad entre 6 meses y menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.1 y 3.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos disponibles en estos grupos de pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Asimismo, no se recomienda su uso en niños con tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m² debido a la ausencia de datos.

Tampoco se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática.

Uso en personas de edad avanzada

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

Forma de administración

Las tabletas de losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua.
Las tabletas de losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia: No indicado en niños menores de 15 años. La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave o diabetes está contraindicada, puede presentar ligero vértigo pasajero. Insuficiencia hepática grave.

Nuevas precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo placebo (ver sección 2.8). Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim) (ver sección 2.5).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina- angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina- aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m² debido a la ausencia de datos.

La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando losartán se administra en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de losartán.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda). No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Excipientes

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

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán se debe

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas reacciones adversas

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- **En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.**
- **En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.**
- **En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver estudio LIFE).**
- **En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL).**
- **En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver estudio RENAAL).**

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardíaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Experiencia poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia			frecuente		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					rara
Trastornos psiquiátricos					
depresión					Frecuencia conocida no
Trastornos del sistema nervioso					
mareo	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	
somnolencia	poco frecuente				
cefalea	poco frecuente			Poco frecuente	
trastorno del sueño	poco frecuente				
parestesia			Rara		
Migraña					Frecuencia conocida no
disgeusia					Frecuencia conocida no
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo	frecuente	frecuente			
acúfenos					Frecuencia conocida no
Trastornos cardíacos					
palpitaciones	poco frecuente				
angina de pecho	poco frecuente				
síncope			rara		
fibrilación auricular			rara		
accidente cerebrovascular			rara		
síncope			rara		
Trastornos vasculares					
hipotensión (ortostática) (que incluye efectos ortostáticos relacionados con la dosis)	poco frecuente		frecuente	frecuente	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea			Poco frecuente		
tos			Poco frecuente		Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
dolor abdominal	poco frecuente				
estreñimiento	poco frecuente				
diarrea			poco frecuente		frecuencia no conocida
náuseas			poco frecuente		
vómitos			poco frecuente		
Trastornos hepatobiliares					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					rara
anormalidades de la función hepática					frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
urticaria			poco frecuente		frecuencia no conocida
prurito			poco frecuente		frecuencia no conocida
erupción			poco frecuente		frecuencia no conocida
fotosensibilidad					frecuencia no conocida
Psoriasis y exacerbación de la psoriasis					frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
mialgia					frecuencia no conocida
artralgia					frecuencia no conocida
rabdomiólisis					frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
deterioro renal			frecuente		
fracaso renal			frecuente		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil/impotencia					frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
astenia	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fatiga	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	
edema	poco frecuente				
malestar					frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias					
hiperpotasemia	frecuente		poco frecuente †	poco frecuente †	
alanina aminotransferasa (ALT) elevada §	rara				
aumento de urea en sangre, de creatinina y potasio en suero			frecuente		
hiponatremia					frecuencia no conocida
hipoglucemia				frecuente	

*Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

**Incluida púrpura de Henoch-Schönlein

|| Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

† Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de losartán en lugar de 50 mg

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con las tabletas de losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

Nuevas interacciones

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_LOSARTAN_TAB REC_100mg_PIL_L Fecha de revisión 09 de agosto de 2022 CCDS V1 y la información para prescribir CO_LOSARTAN_TAB REC_100mg_PI_L Fecha de revisión 09 de agosto de 2022 CCDS V1 allegados mediante radicado No. 20221181922.

3.1.9.15 UPTRAVI®, en las siguientes concentraciones:
UPTRAVI® 200 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 400 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 600 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 800 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1000 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1200 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1400 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1600 MCG TABLETA RECUBIERTA,

Expediente : 20173530
Radicado : 20221183654
Fecha : 17/08/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400 mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600 mcg de Selexipag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (hap, grupo 1 de clasificación de la oms) en pacientes adultos que se encuentra en clase funcional ii y iii (clasificación de la oms) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por hap.

Contraindicaciones

Contraindicaciones - hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto. - cardiopatía isquémica grave o angina inestable. - infarto de miocardio en los 6 últimos meses. - insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica. - arritmias graves. - acontecimientos cerebrovasculares (p. Ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses. - defectos valvulares congénitos o adquiridos, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar. Uso concomitante con inhibidores potentes de cyp2c8 (p. Ej., gemfibrozilo)

Precauciones o advertencias hipotensión selexipag presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir uptravi®, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes se pudieran ver afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. Ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Hipertiroidismo se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con uptravi®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea como sea indicado clínicamente en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

Enfermedad pulmonar venooclusiva se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra uptravi® a pacientes con hap, se debe valorar una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Edad avanzada (≥ 65 años) se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, uptravi®s e debe administrar con precaución en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática no se dispone de experiencia clínica en relación con el tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase c de child-pugh); por lo tanto, no se debe administrar el tratamiento en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase b de child-pugh; ver sección propiedades farmacocinéticas). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar uptravi® una vez al día.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{tfg} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con uptravi® en pacientes sometidos a diálisis (ver sección propiedades farmacocinéticas), por lo que no se debe administrar uptravi® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

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 en interacciones
- Inserto Versión EUPÍ MAYO DE 2022 allegado mediante radicado No. 20221183654
- Información para prescribir versión EUPÍ MAYO DE 2022 allegado mediante radicado No. 20221183654

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis se pueden presentar reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático (ver sección Reacciones adversas). Sin

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta se debe reducir al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada

Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada se deba tomar en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar UPTRAVI® a una dosis inferior y a continuación, aumentar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con selexipag en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con UPTRAVI®, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8
Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de UPTRAVI® se debe reducir a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Se deberá volver a la frecuencia de administración de dos veces al día de UPTRAVI®, una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

No se debe administrar selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial del tratamiento debe ser de 200 microgramos una vez al día y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 mL/min/1.73 m²); el ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de selexipag en niños entre 0 y menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar UPTRAVI® junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar las tabletas; estas se deben ingerir con agua.

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar UPTRAVI® durante el periodo de ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Selexipag presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes se pudieran ver afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica) (ver sección Reacciones adversas).

Hipertiroidismo

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con UPTRAVI®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea como sea indicado clínicamente en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo (ver sección Reacciones adversas).

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra UPTRAVI® a pacientes con HAP, se debe valorar una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica en relación con el tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se debe administrar el tratamiento en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; ver sección Propiedades farmacocinéticas). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar UPTRAVI® una vez al día (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas), por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo de fase III controlado con placebo a largo plazo en 1156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76.4 semanas (mediana 70.7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71.2 semanas (mediana 63.7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4.2 años.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selexipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC, por sus siglas en inglés) y se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia* Disminución de la hemoglobina*	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo* Disminución de la tirotrópina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal*
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos*	Dolor abdominal Dispepsia*	
	Náuseas*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento

Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	Ajuste de la dosis		Mantenimiento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7.5 % de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2.3 % en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0.5 % en el grupo con placebo.

En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0.34 y -0.02 g/dL en el grupo de selexipag frente a entre -0.05 y 0.25 g/dL en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dL en el 8.6 % de los pacientes tratados con selexipag y en el 5.0 % de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -1.77 y -1.26 g/dl en el grupo de tratamiento triple (selexipag, macitentan, tadalafilo) frente a entre -1.61 y -1.28 g/dl en el grupo de tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafilo). Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 19.0% de los pacientes del grupo de tratamiento triple y en el 14.5% del grupo de tratamiento doble. Se observó anemia con una frecuencia muy frecuente (13.4%) en el grupo de tratamiento triple en comparación con una frecuencia frecuente (8.3%) en el grupo de tratamiento doble.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1.6 % de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se observó una reducción (hasta -0.3 MU/L respecto a la mediana inicial de 2.5 MU/L) en la mediana para la tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11.3 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8.8 % en el grupo de placebo (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Hipotensión

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5.8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3.8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -2.0 y -1.5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.3 y 0.0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre -1.6 y -0.1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.1 y 0.3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9.7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6.7% en el grupo de placebo.

Dispepsia

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, se observó dispepsia con una frecuencia muy frecuente (16.8%) en los pacientes que recibieron el tratamiento triple (selexipag, macitentan, tadalafilo) en comparación con una frecuencia frecuente (8.3%) en los pacientes que recibieron el tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafilo).

Seguridad a largo plazo

De los 1156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30.5 meses y durante un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

Inhibidores de CYP2C8

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de UPTRAVI® con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

La administración conjunta de UPTRAVI® y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2.2 y 2.7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de UPTRAVI® se debe reducir a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de UPTRAVI® debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Posología y forma de administración).

Inductores de CYP2C8

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con UPTRAVID®. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).

Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis de 1600 microgramos de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1-hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R-warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

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

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

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



veces al día y 1600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis se pueden presentar reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático (ver sección Reacciones adversas). Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta se debe reducir al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de selexipag, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada

Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada se deba tomar en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar UPTRAVI® a una dosis inferior y a continuación, aumentar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con selexipag en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con UPTRAVI®, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8
Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de UPTRAVI® se debe reducir a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Se deberá volver a la frecuencia de administración de dos veces al día de UPTRAVI®, una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

No se debe administrar selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial del tratamiento debe ser de 200 microgramos una vez al día y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 mL/min/1.73 m²); el ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en estos pacientes (ver sección

Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de selexipag en niños entre 0 y menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Forma de administración

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía oral.

Las tabletas recubiertas se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar UPTRAVI® junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar las tabletas; estas se deben ingerir con agua.

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar UPTRAVI® durante el periodo de ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión

Selexipag presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes se pudieran ver afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica) (ver sección Reacciones adversas).

Hipertiroidismo

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con UPTRAVI®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea como sea indicado clínicamente en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo (ver sección Reacciones adversas).

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra UPTRAVI® a pacientes con HAP, se debe valorar una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica en relación con el tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se debe administrar el tratamiento en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; ver sección Propiedades farmacocinéticas). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar UPTRAVI® una vez al día (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas), por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo de fase III controlado con placebo a largo plazo en 1156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76.4 semanas (mediana 70.7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71.2 semanas (mediana 63.7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4.2 años.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selezipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC, por sus siglas en inglés) y se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Clasificación por órganos y sistemas	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia* Disminución de la hemoglobina*	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo* Disminución de la tirotropina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal*
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos*	Dolor abdominal Dispepsia*	
	Náuseas*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento

Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	Ajuste de la dosis		Mantenimiento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7.5 % de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2.3 % en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0.5 % en el grupo con placebo.

En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0.34 y -0.02 g/dL en el grupo de selexipag frente a entre -0.05 y 0.25 g/dL en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dL en el 8.6 % de los pacientes tratados con selexipag y en el 5.0 % de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



entre -1.77 y -1.26 g/dl en el grupo de tratamiento triple (selexipag, macitentan, tadalafil) frente a entre -1.61 y -1.28 g/dl en el grupo de tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafil). Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dl en el 19.0% de los pacientes del grupo de tratamiento triple y en el 14.5% del grupo de tratamiento doble. Se observó anemia con una frecuencia muy frecuente (13.4%) en el grupo de tratamiento triple en comparación con una frecuencia frecuente (8.3%) en el grupo de tratamiento doble.

Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1.6 % de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se observó una reducción (hasta -0.3 MU/L respecto a la mediana inicial de 2.5 MU/L) en la mediana para la tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11.3 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8.8 % en el grupo de placebo (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Hipotensión

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5.8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3.8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -2.0 y -1.5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.3 y 0.0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre -1.6 y -0.1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.1 y 0.3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9.7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6.7% en el grupo de placebo.

Dispepsia

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes diagnosticados recientemente de HAP, se observó dispepsia con una frecuencia muy frecuente (16.8%) en los pacientes que recibieron el tratamiento triple (selexipag,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



macitentan, tadalafilo) en comparación con una frecuencia frecuente (8.3%) en los pacientes que recibieron el tratamiento doble (placebo, macitentan y tadalafilo).

Seguridad a largo plazo

De los 1156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30.5 meses y durante un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

Inhibidores de CYP2C8

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de UPTRAVI® con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de UPTRAVI® y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2.2 y 2.7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de UPTRAVI® se debe reducir a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de UPTRAVI® debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Posología y forma de administración).

Inductores de CYP2C8

En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con UPTRAVI®. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó.

Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En presencia de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).

Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis de 1600 microgramos de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1- hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R-warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Adicionalmente, la Sala le recomienda al interesado retirar de la indicación el siguiente texto: ***“...para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP”***, y en su lugar colocar ***“... en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la***

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP que incluye HAP idiopática y heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo, y HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple”.

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

3.1.9.16 AMLODIPINO TABLETAS POR 10 MG

Expediente : 55894
Radicado : 20211126325 / 20221184721
Fecha : 18/08/2022
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

cada tableta contiene amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Tratamiento de hipertensión esencial.

Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vaso espástica.

Contraindicaciones

El uso de amlodipina 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

Precauciones: amlodipina 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

Advertencias: niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con amlodipina 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura. Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003847 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEM numeral 3.1.9.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de vía de Administración
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Modificación de condición de venta
- Inserto Versión CO_AMLODIPINO_TAB_5MG & 10MG_PIL_L. Fecha de revisión 18 de junio 2021 allegado mediante radicado 20221184721
- Información para prescribir versión CO_AMLODIPINO 10 MG TAB_PIL_L Fecha de revisión 12 de Agosto de 2022 allegado mediante radicado 20221184721

Nueva dosificación

INFORMACION PRESCRIPTIVA

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Sera el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática.

El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar a pacientes con disfunción hepática.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Cómo utilizar este medicamento?

Siga las indicaciones de su médico para la dosificación.

No use este medicamento sin una fórmula médica.

Poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia hepática

El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar a pacientes con disfunción hepática.

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Sera el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Nueva vía de administración:

Dosis y vía de administración

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas.

Sera el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Dosis máxima diaria:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES:

Amlodipino 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

Puede presentarse hipotensión sintomática, en particular con estenosis aórtica grave; debido al inicio gradual de la acción, es poco probable que se produzca hipotensión aguda.

Se puede desarrollar un empeoramiento de la angina y el infarto agudo de miocardio (IM) después de iniciar o aumentar la dosis, en particular en casos de EAC obstructiva grave.

Este principio activo se metaboliza ampliamente por el hígado y la vida media de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática; ajustar la dosis lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

ADVERTENCIAS:

Niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipino durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

¿Qué necesita saber antes de utilizar este medicamento?

- Este medicamento está contraindicado si usted presenta alguna sensibilidad conocida a las dihidropiridinas, al amlodipino o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.
- Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requieran diálisis.
- El uso de este medicamento no está permitido en niños y adolescentes.

El uso de amlodipino 5 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- Choque cardiovascular.
- Estenosis valvular aórtica grave.
- Angina de pecho inestable.
- Infarto de miocardio agudo (en las últimas 4 semanas).
- Difunción hepática grave.
- Co-administración con ciclosporina:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ensayos farmacocinéticos han demostrado que amlodipino no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de ciclosporina.

- Los datos obtenidos de estudios In vitro con plasma humano, indican que el Amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiada (Digoxina, Fenitoína, Warfarina o Indometacina). Y en voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de Amlodipino no modificó significativamente el efecto de la Warfarina sobre el tiempo de protrombina.

- No ha sido observado un patrón de anormalidades en los exámenes de laboratorio con significado clínico atribuible a Amlodipino.

- Tenga presente las siguientes advertencias y precauciones de uso:

- La seguridad de Amlodipino en el embarazo humano o la lactancia no ha sido establecida. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura cuando la enfermedad por si misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto.
- Un estudio clínico evidenció que el Amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con Amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipino para la madre.
- Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).
- Uso en caso de Insuficiencia Renal: En gran parte, el amlodipino es metabolizado en metabolitos inactivos. Aproximadamente el 10% del compuesto primario es eliminado de forma inalterada por la orina. Cambios en la concentración plasmática de amlodipino no están relacionados con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino puede ser usado en dosis normales en pacientes con disfunción renal. Debe tenerse precaución en caso de insuficiencia renal que requiere diálisis. Amlodipino no es dializable.
- Uso en Geriátrica: El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de Amlodipino es similar en los Individuos Jóvenes y en los ancianos. En los pacientes ancianos, el aclaramiento del Amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en Incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. El

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Amlodipino usado en dosis similares en los ancianos o Jóvenes, es igualmente bien tolerado. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales.

- Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad: Se han llevado a cabo estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas y conejos. El Amlodipino no mostró un potencial teratogénico, mutagénico, o carcinogénico. Los estudios de reproducción no revelaron deterioro de la fertilidad en animales.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
- Si usted conduce o utiliza maquinaria, debe tener precaución al iniciar a tomar amlodipino, cuando la dosis sea aumentada o la combinación con el alcohol.
- Puede presentarse hipotensión sintomática, en particular con estenosis aórtica grave; debido al inicio gradual de la acción, es poco probable que se produzca hipotensión aguda.
- Este principio activo se metaboliza ampliamente por el hígado y la vida media de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática; ajustar la dosis lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Si usted toma otro antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos, nitratos, beta-bloqueadores, medicamentos antagonistas del calcio (como amiodarona y quinidina).

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS ADVERSOS

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados, usando placebo que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochorno, palpitaciones y mareos.

Otros efectos adversos con poca frecuencia una vez que el medicamento salió al mercado incluyen prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares y dispepsia. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras ocasiones los siguientes eventos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal; infarto del miocardio y dolor torácico.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático:
Muy raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico:
Muy raro: Reacciones alérgicas

Alteraciones metabólicas y nutricionales:
Muy raro: hiperglicemia

Alteraciones psicológicas.
Poco común: Insomnio, cambios en el estado de ánimo

Trastornos del sistema nervioso:
Común: somnolencia, mareo, dolores de cabeza (particularmente al comienzo del tratamiento)

Poco común: tremor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia, parestesia
Muy raro: tensión muscular incrementada neuropatía periférica

Problemas Oftálmicos:
Poco común (no siempre se ha podido determinar una relación causal).

Enfermedad funcional de oído u oído interior:
Poco común: tinnitus (zumbido en el oído).

Trastornos cardíacos:
Común: Taquicardia, palpitaciones. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse episodios de angina de pecho y en pacientes que sufren de angina de pecho la amlodipina puede incrementar la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.
Muy raro: infarto miocardio. Al igual que con otros derivados de dihidropiridinas más antiguos, se han reportado muy raros casos de arritmias (incluyendo bradicardia,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



taquicardia ventricular y fibrilación arterial). Sin embargo, estos no pudieron ser distinguidos del transcurso natural de la enfermedad subyacente.

Trastornos vasculares:

Común: Enrojecimiento con sensación de calor, particularmente en la cara (eritema, eritromelalgia)

Poco común: Tensión arterial baja (hipotensión)

Muy raro: Vasculitis

Disfunción respiratoria: Poco común: Disnea, rinitis;

Muy raro: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Común: Dolor de barriga, náuseas

Poco común: Vómito, sensación de saciedad, diarrea, indigestión, sequedad de la boca.

Muy raro: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Disfunción del hígado o de la vesícula biliar

Muy raro: Hepatitis, aumento de transaminasas asociado con ictero en caso de colestasis intrahepática.

Requiere hospitalización debido a la gravedad de las alteraciones hepáticas (la relación causal no es definitiva)

Alteraciones de la piel y de la hipodermis:

Poco común: Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, respiración aumentada, prurito, exantema

Muy raro: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Alteraciones de la piel y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Disfunción renal y del tracto urinario inferior:

Poco común: Alteraciones de la micción, nicturia, más frecuentes ganas urgentes de orinar

Trastornos generales:

Común: Edema periférico, cansancio

Poco común: Dolor de pecho que, sin embargo, no puede ser distinguido del transcurso natural de la enfermedad subyacente. Sensación de debilidad, dolor, malestar, aumento y pérdida de peso.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOS Y OTRO GÉNERO

Deben observarse las siguientes interacciones entre este medicamento y otras especialidades farmacéuticas:

El efecto hipotensivo de Amlodipino 10 mg puede verse potenciado por otros antihipertensivos o antidepresivos tricíclicos. La coadministración de nitratos puede aumentar el efecto sobre la tensión sanguínea y el pulso.

Aquellos pacientes que reciben Amlodipino 10 mg junto con un beta bloqueador deben ser monitoreados estrictamente, debido a que puede potenciarse el efecto antihipertensivo. Se sabe que una insuficiencia cardíaca puede deteriorar al estar uno sometido a tratamiento con beta bloqueadores. Estudios clínicos no demostraron ningún deterioro en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo) bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg. Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función cardíaca reducida a los cuales se les administra Amlodipino 10 mg y beta bloqueadores concomitantemente.

Ciertos fármacos del grupo de los antagonistas del calcio pueden potenciar el efecto de activación muscular (efecto inotrópico negativo) de medicamentos usados en el tratamiento de arritmias, tales como amiodarona y quinidina. Debido a que la información disponible acerca del uso de Amlodipino 10 mg es limitada en este momento, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

El amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Estudios especiales han indicado que la coadministración de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de Digoxina o su depuración renal, en voluntarios normales y que la coadministración de Cimetidina no altera la farmacocinética del amlodipino.

Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Nueva condición de venta:
Bajo prescripción médica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 19 de 2021, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de vía de Administración**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**
- **Modificación de condición de venta**

Nueva dosificación

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amlodipino 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Será el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipino una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipino una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipino al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipino.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipino no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipino al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de edad avanzada:

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación del amlodipino tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. El amlodipino usado en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática.

El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar a pacientes con disfunción hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES:

Amlodipino 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

Puede presentarse hipotensión sintomática, en particular con estenosis aórtica grave; debido al inicio gradual de la acción, es poco probable que se produzca hipotensión aguda.

Se puede desarrollar un empeoramiento de la angina y el infarto agudo de miocardio (IM) después de iniciar o aumentar la dosis, en particular en casos de EAC obstructiva grave.

Este principio activo se metaboliza ampliamente por el hígado y la vida media de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ajustar la dosis lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

ADVERTENCIAS:

Niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipino no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipino durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS ADVERSOS

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados, usando placebo que incluyeron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, bochorno, palpitaciones y mareos.

Otros efectos adversos con poca frecuencia una vez que el medicamento salió al mercado incluyen prurito, rash, disnea, astenia, calambres musculares y dispepsia. Al igual que lo que sucede con otros calcioantagonistas, se han comunicado en raras

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ocasiones los siguientes eventos adversos que no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad principal; infarto del miocardio y dolor torácico.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático:

Muy raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico:

Muy raro: Reacciones alérgicas

Alteraciones metabólicas y nutricionales:

Muy raro: hiperglicemia

Alteraciones psicológicas.

Poco común: Insomnio, cambios en el estado de ánimo

Trastornos del sistema nervioso:

Común: somnolencia, mareo, dolores de cabeza (particularmente al comienzo del tratamiento)

Poco común: tremor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia, parestesia

Muy raro: tensión muscular incrementada neuropatía periférica

Problemas Oftálmicos:

Poco común (no siempre se ha podido determinar una relación causal).

Enfermedad funcional de oído u oído interior:

Poco común: tinnitus (zumbido en el oído).

Trastornos cardiacos:

Común: Taquicardia, palpitaciones. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse episodios de angina de pecho y en pacientes que sufren de angina de pecho la amlodipina puede incrementar la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.

Muy raro: infarto miocardio. Al igual que con otros derivados de dihidropiridinas más antiguos, se han reportado muy raros casos de arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación arterial). Sin embargo, estos no pudieron ser distinguidos del transcurso natural de la enfermedad subyacente.

Trastornos vasculares:

Común: Enrojecimiento con sensación de calor, particularmente en la cara (eritema, eritromelalgia)

Poco común: Tensión arterial baja (hipotensión)

Muy raro: Vasculitis

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción respiratoria: Poco común: Disnea, rinitis;

Muy raro: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Común: Dolor de barriga, náuseas

Poco común: Vómito, sensación de saciedad, diarrea, indigestión, sequedad de la boca.

Muy raro: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Disfunción del hígado o de la vesícula biliar

Muy raro: Hepatitis, aumento de transaminasas asociado con ictero en caso de colestasis intrahepática.

Requiere hospitalización debido a la gravedad de las alteraciones hepáticas (la relación causal no es definitiva)

Alteraciones de la piel y de la hipodermis:

Poco común: Alopecia, purpura, decoloración de la piel, respiración aumentada, prurito, exantema

Muy raro: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Alteraciones de la piel y del tejido conectivo:

Poco común: Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Disfunción renal y del tracto urinario inferior:

Poco común: Alteraciones de la micción, nicturia, más frecuentes ganas urgentes de orinar

Trastornos generales:

Común: Edema periférico, cansancio

Poco común: Dolor de pecho que, sin embargo, no puede ser distinguido del transcurso natural de la enfermedad subyacente. Sensación de debilidad, dolor, malestar, aumento y pérdida de peso.

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOS Y OTRO GÉNERO

Deben observarse las siguientes interacciones entre este medicamento y otras especialidades farmacéuticas:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto hipotensivo de Amlodipino 10 mg puede verse potenciado por otros antihipertensivos o antidepresivos tricíclicos. La coadministración de nitratos puede aumentar el efecto sobre la tensión sanguínea y el pulso.

Aquellos pacientes que reciben Amlodipino 10 mg junto con un beta bloqueador deben ser monitoreados estrictamente, debido a que puede potenciarse el efecto antihipertensivo.

Se sabe que una insuficiencia cardíaca puede deteriorar al estar uno sometido a tratamiento con beta bloqueadores. Estudios clínicos no demostraron ningún deterioro en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo) bajo tratamiento con Amlodipino 10 mg. Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función cardíaca reducida a los cuales se les administra Amlodipino 10 mg y beta bloqueadores concomitantemente.

Ciertos fármacos del grupo de los antagonistas del calcio pueden potenciar el efecto de activación muscular (efecto inotrópico negativo) de medicamentos usados en el tratamiento de arritmias, tales como amiodarona y quinidina. Debido a que la información disponible acerca del uso de Amlodipino 10 mg es limitada en este momento, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

El amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Estudios especiales han indicado que la coadministración de amlodipino con digoxina no altera los niveles séricos de Digoxina o su depuración renal, en voluntarios normales y que la coadministración de Cimetidina no altera la farmacocinética del amlodipino.

Los datos obtenidos de estudios in vitro con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto en la unión a proteínas de las drogas estudiadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En voluntarios sanos del sexo masculino, la coadministración de amlodipino no modificó significativamente el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

**Nueva condición de venta:
Bajo prescripción médica**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_AMLODIPINO_TAB_5MG & 10MG_PIL_L. Fecha de revisión 18 de junio 2021 y la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**información para prescribir versión CO_AMLODIPINO 10 MG TAB_PIL_L Fecha de
revisión 12 de Agosto de 2022 allegados mediante radicado 20221184721.**

3.1.9.17 COARTEM® TABLETAS DISPERSABLES 20/120 MG

Expediente : 20005913
Radicado : 20201258375
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS
ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:

Cada Tableta Dispersable contiene 20 mg de artemetero, 120 mg de lumefantrina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Coartem dispersable es una combinación en dosis fijas de artemetero y lumefantrina que actúa como esquizotónica hemático. Está indicado para el:

Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva en situaciones de urgencia) de adolescentes y niños (incluidos lactantes que pesen más de 5 kg) con infecciones agudas y no complicadas atribuidas a *plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *plasmodium falciparum*. Dado que coartem es eficaz contra cepas farmacoresistentes y farmacoresistentes de *plasmodium falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones palúdicas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia:

La mayoría de los turistas y de las personas en viaje que, en principio, no estén inmunizados, podrán obtener atención médica inmediata en cuanto se sospeche que han contraído la infección palúdica. No obstante, es posible que una minoría de pacientes que corran riesgo de infección no puedan obtener atención médica en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios médicos. En tales casos, se aconseja la prescripción de coartem dispersable, para que los padres o los cuidadores lo lleven consigo y se lo puedan administrar a los niños (como tratamiento de reserva en caso de urgencia).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antipalúdicos.

Nuevas contraindicaciones:

Coartem dispersable está contraindicado en las siguientes situaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



" hipersensibilidad conocida al artemetero, la lumefantrina o cualquiera de los excipientes de coartem dispersable.

" pacientes con paludismo severo según la definición de la organización mundial de la salud (oms)*.

" pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo qtc, de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo qtc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante o cardiopatía severa.

" pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo qtc, tales como:

- antiarrítmicos de las clases ia y iii;
- neurolépticos y antidepresivos;
- ciertos antibióticos, entre ellos algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles;
- ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol);
- cisaprida.

" pacientes con desequilibrios electrolíticos comprobados, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.

" pacientes que toman fármacos metabolizados por el citocromo cyp2d6 (por ejemplo, la flecainida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

" pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del cyp3a4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san juan (*hypericum perforatum*).

* presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:

Manifestaciones clínicas: postración; vigilia insuficiente o coma profundo; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración acidótica); convulsiones múltiples; colapso o choque circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.

Pruebas analíticas: anemia normocítica severa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Coartem no ha sido evaluado como tratamiento profiláctico, por lo que no está indicado para ese uso.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones severas del paludismo severo, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Coartem no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo por *plasmodium vivax*, *plasmodium malariae* o *plasmodium ovale*, aunque algunos pacientes de los estudios clínicos presentaban coinfecciones por *plasmodium falciparum* y

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



plasmodium vivax al inicio del ensayo. Coartem tiene actividad contra los estadios hemáticos de plasmodium vivax, pero no es activo contra los hipnozoítos.

Coartem no se debe usar durante el primer trimestre de embarazo, si se dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Al igual que otros antipalúdicos (como la halofantrina, la quinina o la quinidina), coartem puede prolongar el intervalo qtc.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que sigan manifestando aversión por los alimentos durante el tratamiento, ya que el riesgo de recrudecimiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma coartem, se deberá instaurar sin tardanza un tratamiento antipalúdico alternativo. En tales casos, se aconseja supervisar el electrocardiograma y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y aprobación de Inserto más Inserto e IPP para el producto de la referencia, puesto que eliminaron el párrafo en posología de “El comprimido dispersable está indicado únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos” para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la aprobación del inserto más información para prescribir y la posología para el producto de la referencia como se menciona a continuación:

Nueva Posología:

Los comprimidos dispersables están indicados únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

Posología para lactantes y niños que pesen entre 5 y menos de 35 kg y no hayan cumplido aún los 12 años

Se recomienda un régimen de 6 tomas, de entre 1 y 3 comprimidos dispersables por toma, según el peso corporal.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso de 5 kg a <15 kg: 1 comprimido dispersable en el momento del diagnóstico inicial, 1 comprimido dispersable después de 8 horas y luego 1 comprimido dispersable dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los 2 días siguientes (el ciclo completo representa 6 comprimidos dispersables).

Peso de 15 kg a <25 kg: 2 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 2 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 2 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 12 comprimidos dispersables).

Peso de 25 kg a <35 kg: 3 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 3 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 3 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 18 comprimidos dispersables).

Tratamiento ordinario y tratamiento de reserva en situaciones de urgencia

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando comiencen los síntomas.

Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Coartem indican que las infecciones nuevas o que recrudecen pueden tratarse con una segunda tanda de tratamiento.

Poblaciones especiales

Lactantes de menos de 5 kg

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Coartem en lactantes de menos de 5 kg ni se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis para el uso de Coartem en pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática severa.

La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Coartem.

Modo de administración

Comprimidos dispersables para administración oral

El o los comprimidos correspondientes a una dosis deben disgregarse por completo en un volumen pequeño de agua (unos 10 ml por comprimido). Se debe revolver la dispersión ligeramente y administrársela al paciente de inmediato. Se debe enjuagar el vaso con otro volumen pequeño de agua (unos 10 ml) y administrar la solución al paciente enseguida.

Luego de tomar la dosis, se deben ingerir alimentos o bebidas ricas en grasas (por ejemplo, leche). Se ha demostrado que un régimen alimentario africano habitual con un contenido graso de 30-60 g/d o la leche materna son adecuados en África. Con frecuencia, los pacientes que padecen paludismo agudo son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su alimentación habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se deberá repetir la dosis.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir del 30 de septiembre de 2020.

3.1.9.18 BIO-GLO SOLUCION

Expediente : 19933781
Radicado : 20181168142
Fecha : 22/08/2018
Interesado : SOFAR PRODUCTOS LTDA / GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 100 mg de fluoresceína Sódica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para patologías oculares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Administración intratecal o intrarterial.

Precauciones y Advertencias

Antes de la administración debe realizarse una anamnesis completa, que comprenda los antecedentes de alergia y de trastornos cardiopulmonares, y el uso concomitante de otros medicamentos (en particular betabloqueantes, incluidos los colirios).

Se debe ser prudente en el caso de pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de choque (shock) anafiláctico o anafilactoide (algunos mortales), en pacientes que recibieron Fluoresceína Faure al 10%. Si el paciente ha sufrido una reacción grave de hipersensibilidad en una angiografía anterior con otros agentes de diagnóstico o tiene antecedentes de reacciones alérgicas intensas, debe estudiarse muy detenidamente la necesidad de la angiografía fluoresceínica y sopesar su importancia diagnóstica frente al riesgo de una reacción alérgica intensa que puede incluso ser mortal (según una encuesta, la frecuencia es de 1 cada 220 000 angiografías).

Ante el riesgo de una reacción de hipersensibilidad en el curso de una angiografía fluoresceínica, deben adoptarse las medidas siguientes:

- Es indispensable vigilar estrechamente al paciente al menos durante los 30 minutos posteriores a la angiografía.
- Se tendrá siempre a mano un carro de urgencias con su correspondiente equipo de reanimación cardiopulmonar, incluidos los fármacos que se emplean para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como epinefrina, líquidos para la reposición de la volemia por vía intravenosa y corticoides.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedades cardiovasculares Se han producido complicaciones cardiovasculares graves o intensas tales como dolor torácico, infarto de miocardio y choque (shock) tras la administración de fluoresceína sódica. Es preciso evaluar minuciosamente a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares antes de realizar una prueba diagnóstica programada con fluoresceína sódica.

Asociación con betabloqueantes En casos raros, la asociación con betabloqueantes puede causar reacciones anafilácticas mortales. En el caso de pacientes con riesgo conocido de presentar reacciones de hipersensibilidad, pero en los que la angiografía fluoresceínica se considere esencial, esta debe llevarse a cabo en presencia de un especialista en reanimación cardiopulmonar, sobre todo si son pacientes en tratamiento con betabloqueantes (incluidos los colirios), ya que en ellos la epinefrina y la expansión de la volemia son menos eficaces y pueden hacer falta medidas de reanimación más intensivas.

Extravasación Se debe evitar la extravasación del producto durante la inyección. El elevado pH de la solución de fluoresceína puede causar graves lesiones hísticas locales. Las complicaciones derivadas de la extravasación pueden provocar dolor intenso, tromboflebitis y una reacción inflamatoria seguida de necrosis hística. Antes de administrar la fluoresceína es preciso tomar precauciones para evitar la extravasación y comprobar que la punta de la aguja está en posición correcta dentro de la vena. En caso de extravasación del producto, se interrumpirá de inmediato la inyección y se adoptarán las medidas pertinentes para tratar los tejidos lesionados y aliviar el dolor.

Pruebas de Laboratorio

La fluorescencia puede interferir el análisis de las variables hemáticas y urinarias durante 3 o 4 días. Se ha observado que la fluoresceína interfiere la determinación de la concentración sérica de digoxina y cortisol. Se debe proceder con cautela al llevar a cabo análisis farmacológicos de sangre en el caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico.

Incompatibilidad

Fluoresceína Faure al 10% no debe inyectarse por vía intravenosa a la vez que otras soluciones ni mezclarse con otras soluciones o sustancias, ya que podrían producirse reacciones por incompatibilidad físico-química.

Conducción y uso de máquinas

No se conoce ningún efecto de Fluoresceína Faure al 10% que afecte a la capacidad para conducir. Sin embargo, la midriasis y la cicloplejia necesarias para llevar a cabo la angiografía fluoresceínica pueden afectar a la visión. Se debe advertir a los pacientes de que estos efectos podrían reducir su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y aprobación de Inserto más Inserto e IPP para el producto de la referencia, puesto que no se evidencia el concepto de posología en actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

- Nueva Posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas

Nueva Posología

Dosis y forma de administración:

Adultos 1 vial de 5 ml administrada por vía intravenosa.

Pacientes de edad avanzada. No hay indicación para que la dosis deba modificarse en paciente de edad avanzada.

Uso en niños

No se han realizado estudios específicos en niños. Si Fluoresceína Oculos 10% se utiliza en niños, se recomienda un ajuste de la dosis a 5 mg/kg.

Dosis

1 vial de 5 mL (10%) por inyección intravenosa.

Pacientes renales

La experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal sugiere que no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en niños.

Modo de administración

Vía intravenosa.

Modificación de precauciones o advertencias

Antes de la administración debe realizarse una anamnesis completa, que comprenda los antecedentes de alergia y de trastornos cardiopulmonares, y el uso concomitante de otros medicamentos (en particular betabloqueantes, incluidos los colirios).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe ser prudente en el caso de pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de choque (shock) anafiláctico o anafilactoide (algunos mortales), en pacientes que recibieron Fluoresceína Faure al 10%. Si el paciente ha sufrido una reacción grave de hipersensibilidad en una angiografía anterior con otros agentes de diagnóstico o tiene antecedentes de reacciones alérgicas intensas, debe estudiarse muy detenidamente la necesidad de la angiografía fluoresceínica y sopesar su importancia diagnóstica frente al riesgo de una reacción alérgica intensa que puede incluso ser mortal (según una encuesta, la frecuencia es de 1 cada 220 000 angiografías).

Ante el riesgo de una reacción de hipersensibilidad en el curso de una angiografía fluoresceínica, deben adoptarse las medidas siguientes:

- Es indispensable vigilar estrechamente al paciente al menos durante los 30 minutos posteriores a la angiografía.
- Se tendrá siempre a mano un carro de urgencias con su correspondiente equipo de reanimación cardiopulmonar, incluidos los fármacos que se emplean para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como epinefrina, líquidos para la reposición de la volemia por vía intravenosa y corticoides.

Enfermedades cardiovasculares

Se han producido complicaciones cardiovasculares graves o intensas tales como dolor torácico, infarto de miocardio y choque (shock) tras la administración de fluoresceína sódica. Es preciso evaluar minuciosamente a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares antes de realizar una prueba diagnóstica programada con fluoresceína sódica.

Asociación con betabloqueantes

En casos raros, la asociación con betabloqueantes puede causar reacciones anafilácticas mortales. En el caso de pacientes con riesgo conocido de presentar reacciones de hipersensibilidad, pero en los que la angiografía fluoresceínica se considere esencial, esta debe llevarse a cabo en presencia de un especialista en reanimación cardiopulmonar, sobre todo si son pacientes en tratamiento con betabloqueantes (incluidos los colirios), ya que en ellos la epinefrina y la expansión de la volemia son menos eficaces y pueden hacer falta medidas de reanimación más intensivas.

Extravasación

Se debe evitar la extravasación del producto durante la inyección. El elevado pH de la solución de fluoresceína puede causar graves lesiones hísticas locales. Las complicaciones derivadas de la extravasación pueden provocar dolor intenso, tromboflebitis y una reacción

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inflamatoria seguida de necrosis hística. Antes de administrar la fluoresceína es preciso tomar precauciones para evitar la extravasación y comprobar que la punta de la aguja está en posición correcta dentro de la vena. En caso de extravasación del producto, se interrumpirá de inmediato la inyección y se adoptarán las medidas pertinentes para tratar los tejidos lesionados y aliviar el dolor.

Pruebas de Laboratorio

La fluorescencia puede interferir el análisis de las variables hemáticas y urinarias durante 3 o 4 días. Se ha observado que la fluoresceína interfiere la determinación de la concentración sérica de digoxina y cortisol. Se debe proceder con cautela al llevar a cabo análisis farmacológicos de sangre en el caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico.

Incompatibilidad

Fluoresceína Faure al 10% no debe inyectarse por vía intravenosa a la vez que otras soluciones ni mezclarse con otras soluciones o sustancias, ya que podrían producirse reacciones por incompatibilidad físico-química.

Conducción y uso de máquinas

No se conoce ningún efecto de Fluoresceína Faure al 10% que afecte a la capacidad para conducir. Sin embargo, la midriasis y la cicloplejia necesarias para llevar a cabo la angiografía fluoresceínica pueden afectar a la visión. Se debe advertir a los pacientes de que estos efectos podrían reducir su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la reproducción. No hay datos relativos al uso de fluoresceína sódica en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fluoresceína sódica durante el embarazo.

Lactancia

La fluoresceína sódica se excreta en la leche materna. Se desconoce el efecto de la fluoresceína sódica en recién nacidos/lactantes. La lactancia debe interrumpirse después del tratamiento con fluoresceína sódica durante 7 días.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la fertilidad de la fluoresceína administrada por vía intravenosa.

Nuevas interacciones

Las soluciones inyectables con pH ácido (especialmente los antihistamínicos) pueden provocar la precipitación de la fluoresceína debido a su pH alcalino; esto contraindica su uso por la misma vía de acceso intravenoso. Se recomienda evitar la mezcla de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fluoresceína con otras soluciones o su uso concomitante con soluciones intravenosas. No se puede excluir la incompatibilidad físico-química.

Son posibles interferencias analíticas por un período de 3 a 4 días con parámetros sanguíneos (especialmente digoxinemia y cortisolemia) y urinarios, debido a la fluorescencia. Se debe tener cuidado al interpretar las concentraciones séricas con fármacos con un índice terapéutico estrecho. (Ejemplo quinidina, digoxina).

Nuevas reacciones adversas

Pueden presentarse manifestaciones leves de intolerancia. Pueden ser aislados o asociados: náuseas y vómitos transitorios son frecuentes ($>1\%$ y $<10\%$), más raramente ($>0,1\%$ y $<1\%$) sensación de malestar y reacciones cutáneas como prurito, exantema, urticaria. Accidentes más graves pueden seguir a estos signos menores u ocurrir inmediatamente después de la inyección: raramente ($>1/10000$ y $<1/1000$) angioedema, hipotensión, manifestaciones respiratorias (broncoespasmo, edema laríngeo, dificultad respiratoria) y muy raramente ($<1/1000$). 10000) shock de tipo anafiláctico que puede provocar colapso cardiovascular o insuficiencia cardíaca o incluso la muerte.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad (que pueden ir acompañadas de hipoestesia y disgeusia), shock anafiláctico o de tipo anafilactoide que puede ser mortal.

Trastornos del sistema nervioso

Pérdida del conocimiento, convulsiones, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza, mareos, parestesias.

Enfermedades del corazón

Paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, bradicardia, taquicardia.

Trastornos vasculares

Shock, tromboflebitis, hipotensión, hipertensión, palidez, sofocos.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos

Paro respiratorio, edema pulmonar, asma, disnea, edema laríngeo, tos, opresión en la garganta, irritación de garganta, estornudos.

Desórdenes gastrointestinales

Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eritema, prurito, urticaria, dermatitis, sudoración, decoloración transitoria de la piel y conjuntivas (de color amarillo que desaparece de 6 a 12 horas después de la administración).

Trastornos renales y urinarios

Coloración de la orina (amarillo claro durante 24 a 36 horas después de la administración).

Condiciones generales y condiciones del sitio de administración

Tromboflebitis en el sitio de inyección. Extravasación de la solución que puede causar dolor intenso y puede ir seguida de necrosis tisular, dolor torácico, edema, malestar general, astenia, escalofríos.

PRECONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica la aprobación posología, modificación de precauciones y advertencias, nuevas interacciones y reacciones adversas para el producto de la referencia como se menciona a continuación:

Nueva Posología

Dosis y forma de administración:

Adultos 1 vial de 5 ml administrada por vía intravenosa.

Pacientes de edad avanzada. No hay indicación para que la dosis deba modificarse en paciente de edad avanzada.

Uso en niños

No se han realizado estudios específicos en niños. Si Fluoresceína 10% se utiliza en niños, se recomienda un ajuste de la dosis a 5 mg/kg.

Dosis

1 vial de 5 mL (10%) por inyección intravenosa.

Pacientes renales

La experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal sugiere que no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en niños.

Modo de administración

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía intravenosa.

Modificación de precauciones o advertencias

Antes de la administración debe realizarse una anamnesis completa, que comprenda los antecedentes de alergia y de trastornos cardiopulmonares, y el uso concomitante de otros medicamentos (en particular betabloqueantes, incluidos los colirios).

Se debe ser prudente en el caso de pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas casos raros de choque (shock) anafiláctico o anafilactoide (algunos mortales), en pacientes que recibieron Fluoresceína al 10%. Si el paciente ha sufrido una reacción grave de hipersensibilidad en una angiografía anterior con otros agentes de diagnóstico o tiene antecedentes de reacciones alérgicas intensas, debe estudiarse muy detenidamente la necesidad de la angiografía fluoresceínica y sopesar su importancia diagnóstica frente al riesgo de una reacción alérgica intensa que puede incluso ser mortal (según una encuesta, la frecuencia es de 1 cada 220 000 angiografías).

Ante el riesgo de una reacción de hipersensibilidad en el curso de una angiografía fluoresceínica, deben adoptarse las medidas siguientes:

- Es indispensable vigilar estrechamente al paciente al menos durante los 30 minutos posteriores a la angiografía.**
- Se tendrá siempre a mano un carro de urgencias con su correspondiente equipo de reanimación cardiopulmonar, incluidos los fármacos que se emplean para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como epinefrina, líquidos para la reposición de la volemia por vía intravenosa y corticoides.**

Enfermedades cardiovasculares

Se han producido complicaciones cardiovasculares graves o intensas tales como dolor torácico, infarto de miocardio y choque (shock) tras la administración de fluoresceína sódica. Es preciso evaluar minuciosamente a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares antes de realizar una prueba diagnóstica programada con fluoresceína sódica.

Asociación con betabloqueantes

En casos raros, la asociación con betabloqueantes puede causar reacciones anafilácticas mortales. En el caso de pacientes con riesgo conocido de presentar reacciones de hipersensibilidad, pero en los que la angiografía fluoresceínica se considere esencial, esta debe llevarse a cabo en presencia de un especialista en

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reanimación cardiopulmonar, sobre todo si son pacientes en tratamiento con betabloqueantes (incluidos los colirios), ya que en ellos la epinefrina y la expansión de la volemia son menos eficaces y pueden hacer falta medidas de reanimación más intensivas.

Extravasación

Se debe evitar la extravasación del producto durante la inyección. El elevado pH de la solución de fluoresceína puede causar graves lesiones hísticas locales. Las complicaciones derivadas de la extravasación pueden provocar dolor intenso, tromboflebitis y una reacción inflamatoria seguida de necrosis hística. Antes de administrar la fluoresceína es preciso tomar precauciones para evitar la extravasación y comprobar que la punta de la aguja está en posición correcta dentro de la vena. En caso de extravasación del producto, se interrumpirá de inmediato la inyección y se adoptarán las medidas pertinentes para tratar los tejidos lesionados y aliviar el dolor.

Pruebas de Laboratorio

La fluorescencia puede interferir el análisis de las variables hemáticas y urinarias durante 3 o 4 días. Se ha observado que la fluoresceína interfiere la determinación de la concentración sérica de digoxina y cortisol. Se debe proceder con cautela al llevar a cabo análisis farmacológicos de sangre en el caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico.

Incompatibilidad

Fluoresceína al 10% no debe inyectarse por vía intravenosa a la vez que otras soluciones ni mezclarse con otras soluciones o sustancias, ya que podrían producirse reacciones por incompatibilidad físico-química.

Conducción y uso de máquinas

No se conoce ningún efecto de Fluoresceína al 10% que afecte a la capacidad para conducir. Sin embargo, la midriasis y la cicloplejia necesarias para llevar a cabo la angiografía fluoresceínica pueden afectar a la visión. Se debe advertir a los pacientes de que estos efectos podrían reducir su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la reproducción. No hay datos relativos al uso de fluoresceína sódica en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fluoresceína sódica durante el embarazo.

Lactancia

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La fluoresceína sódica se excreta en la leche materna. Se desconoce el efecto de la fluoresceína sódica en recién nacidos/lactantes. La lactancia debe interrumpirse después del tratamiento con fluoresceína sódica durante 7 días.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la fertilidad de la fluoresceína administrada por vía intravenosa.

Nuevas interacciones

Las soluciones inyectables con pH ácido (especialmente los antihistamínicos) pueden provocar la precipitación de la fluoresceína debido a su pH alcalino; esto contraindica su uso por la misma vía de acceso intravenoso. Se recomienda evitar la mezcla de fluoresceína con otras soluciones o su uso concomitante con soluciones intravenosas. No se puede excluir la incompatibilidad físico-química.

Son posibles interferencias analíticas por un período de 3 a 4 días con parámetros sanguíneos (especialmente digoxinemia y cortisolemia) y urinarios, debido a la fluorescencia. Se debe tener cuidado al interpretar las concentraciones séricas con fármacos con un índice terapéutico estrecho. (Ejemplo quinidina, digoxina).

Nuevas reacciones adversas

Pueden presentarse manifestaciones leves de intolerancia. Pueden ser aislados o asociados: náuseas y vómitos transitorios son frecuentes ($>1\%$ y $<10\%$), más raramente ($>0,1\%$ y $<1\%$) sensación de malestar y reacciones cutáneas como prurito, exantema, urticaria. Accidentes más graves pueden seguir a estos signos menores u ocurrir inmediatamente después de la inyección: raramente ($>1/10000$ y $<1/1000$) angioedema, hipotensión, manifestaciones respiratorias (broncoespasmo, edema laríngeo, dificultad respiratoria) y muy raramente ($<1/1000$. 10000) shock de tipo anafiláctico que puede provocar colapso cardiovascular o insuficiencia cardíaca o incluso la muerte.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad (que pueden ir acompañadas de hipoestesia y disgeusia), shock anafiláctico o de tipo anafilactoide que puede ser mortal.

Trastornos del sistema nervioso

Pérdida del conocimiento, convulsiones, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza, mareos, parestesias.

Enfermedades del corazón

Paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, bradicardia, taquicardia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares

Shock, tromboflebitis, hipotensión, hipertensión, palidez, sofocos.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos

Paro respiratorio, edema pulmonar, asma, disnea, edema laríngeo, tos, opresión en la garganta, irritación de garganta, estornudos.

Desórdenes gastrointestinales

Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema, prurito, urticaria, dermatitis, sudoración, decoloración transitoria de la piel y conjuntivas (de color amarillo que desaparece de 6 a 12 horas después de la administración).

Trastornos renales y urinarios

Coloración de la orina (amarillo claro durante 24 a 36 horas después de la administración).

Condiciones generales y condiciones del sitio de administración

Tromboflebitis en el sitio de inyección. Extravasación de la solución que puede causar dolor intenso y puede ir seguida de necrosis tisular, dolor torácico, edema, malestar general, astenia, escalofríos.

3.1.9.19 DEPAKENE® CAPSULAS

Expediente : 40407

Radicado : 20211109746

Fecha : 04/06/2021

Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Composición:

- Cada cápsula blanda contiene 250 mg de ácido valproico.

Forma farmacéutica:

- Cápsula blanda

Indicaciones:

Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Ácido valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa y del ADN mitocondrial (polg; por ejemplo, síndrome de alpers- huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con polg. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: tratamiento de la epilepsia.

Durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.

En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo.

Ácido valproico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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:

- Información para prescribir e inserto versión CCDS000637 Versión 17

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Dosificación
- Información para prescribir e inserto versión CCDS000637 Versión 17

DOSIFICACIÓN

Las cápsulas deben ingerirse sin masticarlas para evitar la irritación local de la boca y la garganta.

El ácido valproico está indicado como monoterapia y terapia adyuvante para las crisis epilépticas parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos menores de diez años, y para crisis epilépticas de ausencia simples y complejas. A medida que la dosis de ácido valproico se titula de forma ascendente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden afectarse.

Crisis Epilépticas Parciales Complejas (CEPC):

Para adultos y niños de diez o más años.

Monoterapia (Terapia Inicial):

El ácido valproico no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día.

La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales mínimas de valproato mayores de 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de mejor control de las crisis epilépticas con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a Monoterapia:

Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día. La dosis de medicamentos antiepilépticos (MAE) concomitantes normalmente puede reducirse aproximadamente 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciar al comienzo de la terapia con ácido valproico o aplazarse una a dos semanas si existe inquietud de que las crisis epilépticas probablemente se presenten si se realiza la reducción. La velocidad y duración de la suspensión del MAE concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deben controlarse estrictamente durante este periodo para determinar si existe aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas.

Terapia Adyuvante:

El ácido valproico puede agregarse al régimen del paciente a una dosis entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta lograr la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en dosis separadas.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además de divalproex

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sódico, no fue necesario ningún ajuste de la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, como valproato puede interactuar con estos u otros MAE administrados concurrentemente y con otros medicamentos, se recomienda determinar la concentración plasmática de forma periódica de los MAE concomitantes durante el inicio de la terapia.

Crisis Epilépticas de Ausencia Simples y Complejas:

La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, con aumento a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis epilépticas se controlen o los efectos secundarios no permitan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en dosis separadas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis epilépticas de ausencia variarán entre 50 y 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o más altas.

A medida que la dosis de ácido valproico se titula de forma ascendente, pueden afectarse las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína.

Los medicamentos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que el medicamento se administró para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estados epilépticos con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

La Tabla 2 es una guía para la dosis diaria inicial de ácido valproico (15 mg/kg/día):

Tabla 2 Guía para la Dosis Diaria Inicial					
Peso		Dosis Diaria Total (mg)	Número de Cápsulas de 250 mg o Cucharaditas de Jarabe		
(kg)	(lb)		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 - 24,9	22 - 54,9	250	0	0	1
25 - 39,9	55 - 87,9	500	1	0	1
40 - 59,9	88 - 131,9	750	1	1	1
60 - 74,9	132 - 164,9	1000	1	1	2
75 - 89,9	165 - 197,9	1250	2	1	2

Recomendaciones generales de dosificación:

Pacientes Geriátricos:

Debido a la disminución en la depuración del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los adultos mayores, la dosis inicial debe

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reducirse en estos pacientes. La dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica final debe lograrse con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica.

Eventos Adversos Relacionados con la Dosis:

La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato mayor o igual 110 mcg/mL (mujeres) o mayor o igual 135 mcg/mL (hombres). El beneficio de mejor efecto terapéutico con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de las reacciones adversas.

Ácido valproico cápsulas, jarabe y tabletas son antiepilépticos para administración oral.

Irritación GI:

Los pacientes que experimentan irritación GI pueden beneficiarse de la administración del medicamento con alimento o aumentando la dosis lentamente desde un nivel inicial bajo.

3.1.9.20 VOXAMIN® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 226058
Radicado : 20181188070 / 20211166074
Fecha : 19/08/2021
Interesado : LABORATORIOS INCOBRA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de maleato de fluvoxamina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de la enfermedad depresiva. Tratamiento de la enfermedad obsesivo-compulsiva.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, y menores de 16 años. No se debe administrar concomitantemente o antes de dos semanas de terminado el tratamiento con inhibidores de la mao (imao). Los pacientes que presenten insuficiencia hepática y/o renal. Deben comenzar con una dosis baja y deben ser cuidadosamente monitoreados, puede potenciar los efectos del alcohol. Se recomienda su administración cuidadosa en pacientes epilépticos.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica presentada por el interesado en el radicado 20211166074 de 19/08/2021 para VOXAMIN TABLETA RECUBIERTA. Por lo anterior, el Grupo Apoyo Salas Especializadas Comisión Revisora solicita conceptuar acerca de la dosificación, por cuanto existe diferencia en la posología y grupo etario presentada por el interesado, con respecto a la información aprobada.

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

3.1.9.21 XTANDI 40 mg

Expediente : 20067345
Radicado : 20201258136 / 20211230850 / 20221174683
Fecha : 05/08/2022
Interesado : ASTELLAS PHARMA US, INC./ Grupo de Apoyo a Salas de Comisión Revisora

Composición:
Cada capsula blanda contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones:

Xtandi® (enzalutamida) está indicado para:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (cprc).
- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Xtandi® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben xtandi® (consulte la sección 4.8). El SEPR es un trastorno neurológico reversible poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada.

Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (rm). Se recomienda suspender la administración de xtandi® en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de cara, lengua, labios o faringe (entre otros).

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si xtandi® se administra concomitantemente con algún anticoagulante metabolizado por el cyp2c9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (inr - por sus siglas en inglés)

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal severa, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción hepática severa

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática severa, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en estadio estacionario y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe xtandi® a estos pacientes.

El tratamiento con privación androgénica podría prolongar el intervalo qt

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo qt y en pacientes que reciben medicamentos que podrían prolongar el intervalo qt, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluyendo el riesgo potencial de torsade de pointes antes del inicio del tratamiento con xtandi®.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de xtandi® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Excipientes

Xtandi® contiene sorbitol (e420). No deben tomar este medicamento los pacientes que tengan problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres que pueden procrear

No hay datos sobre el uso de xtandi® en mujeres embarazadas. Este medicamento no está indicado en mujeres que pueden procrear. Este medicamento puede ser perjudicial para un bebé en gestación o causar la posible pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá usar un preservativo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede procrear, deberá usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo mientras reciba

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la función reproductiva.

Embarazo

No está indicado el uso de la enzalutamida en mujeres. La enzalutamida está contraindicada en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Lactancia

No está indicado el uso de la enzalutamida en mujeres. Se desconoce si la enzalutamida está presente en la leche humana. La enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de la rata.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que la enzalutamida afecta el aparato reproductor de ratas y perros machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xtandi® influye moderadamente sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas, puesto que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos como convulsión. Debe informarse a los pacientes sobre el posible riesgo de presentar eventos psiquiátricos o neurológicos mientras manejan vehículos o maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para manejar vehículos y 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 como respuesta al Auto No. 2022002472.

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto para el usuario, versión 317767-XTA-COL
- Información para el prescriptor, versión 317767-XTA-COL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, mediante Radicado 20201258136 / 20211230850 / 20221174683, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva Dosificación
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas Reacciones Adversas
- Inserto para el usuario, versión 317767-XTA-COL
- Información para el prescriptor, versión 317767-XTA-COL

DOSIFICACIÓN

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg), en una sola dosis diaria oral.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente olvida tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de la hora habitual. Si un paciente olvida tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar concomitantemente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

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

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática severa.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal severa o nefropatía terminal.

Población pediátrica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

No está indicado el uso de la enzalutamida en niños.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben XTANDI®. El SEPR es un trastorno neurológico reversible poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de cara, lengua, labios o faringe (entre otros).

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra concomitantemente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el Índice Internacional Normalizado (INR – por sus siglas en inglés).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal severa, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática severa

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática severa, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en estadio estacionario y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento con privación androgénica podría prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade de pointes antes del inicio del tratamiento con XTANDI®.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso (consulte la sección 4.5); sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel. Enzalutamida no demostró una mejora en la supervivencia global en pacientes con mHSPC que recibieron tratamiento concomitante con docetaxel. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de XTANDI® con docetaxel en pacientes con mHSPC.

Excipientes

XTANDI® contiene sorbitol (E420). No deben tomar este medicamento los pacientes que tengan problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres que pueden procrear

No hay datos sobre el uso de XTANDI® en mujeres embarazadas. Este medicamento no está indicado en mujeres que pueden procrear. Este medicamento puede ser perjudicial para un bebé en gestación o causar la posible pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá usar un preservativo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede procrear, deberá usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la función reproductiva.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

XTANDI® puede influir moderadamente sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas, puesto que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos como convulsión. Debe informarse a los pacientes sobre el posible riesgo de presentar eventos psiquiátricos o neurológicos mientras manejan vehículos o maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, náuseas, sofoco, diarrea, hipertensión, astenia, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes comprenden trastorno cognitivo, neutropenia y convulsiones.

Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han comunicado casos poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos controlados y en el periodo posterior a la comercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de cara, lengua, labios y faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastornos cognitivos**, disgeusia síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: convulsión† Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica† De frecuencia desconocida*: prolongación del intervalo QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito, piel seca De frecuencia desconocida*: erupción, reacciones cutáneas graves
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas‡ De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caída

* Reportes espontáneos procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

** Incluye amnesia, trastorno de la memoria, trastorno cognitivo, y alteración de la atención,

‡ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones”, incluidos los términos:

convulsión, convulsiones de tipo gran mal, convulsiones parciales de tipo complejo, convulsiones parciales y estado epiléptico. Se incluyen casos raros de convulsiones con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todas las fracturas con la excepción de las fracturas patológicas.

§ Según lo evaluado por SMQ estrechas de "Reacciones adversas cutáneas graves". Pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea tóxica se han informado en casos post comercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión

En estudios clínicos controlados, 22 (0,5%) de 4168 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, tres pacientes (0,1%) que recibieron placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a padecerla (de los cuales el 1.7% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhiben su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjeron casos de cardiopatía isquémica en el 3.7% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDP, en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con placebo más TDP.

Método de administración

XTANDI® se administra por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver, ni abrir, sino que se deben tragar enteras con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.9.22 VESANOID® 10 mg

Expediente : 27207
Radicado : 20211188325 / 20221192586
Fecha : 26/08/2022
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:
Cada capsula blanda contiene tretinoína 10 mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones

Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (lpa, clasificación de la fab:lma-m3) pueden recibir tratamiento con el ácido holotransretinoico los pacientes no tratados previamente, así como los pacientes que han recaído o no han respondido a la quimioterapia habitual (daunomicina y arabinosido de citosina o un tratamiento equivalente)

Contraindicaciones

Contraindicaciones: no debe usarse para tratar recidivas en pacientes que han recibido previamente tretinoína. Hipersensibilidad al medicamento, el ácido holo -transretinoico es muy teratogenico, por lo tanto, esta estrictamente contraindicado durante el embarazo. No debe administrarse a mujeres en edad fértil a menos que se utilice un método anticonceptivo eficaz un mes antes de iniciar el tratamiento , hasta un mes después de suspender el medicamento , la lactancia ha de interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico .precauciones y advertencias: "síndrome del ácido retinoico" en la lpa: en muchos pacientes con lpa tratados con ácido holo-trans-retinoico se ha descrito un síndrome caracterizado por fiebre, disnea, respiración dificultosa, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión arterial, derrame pleural e insuficiencia hepática, renal y multiorgánica. sin tratamiento, este síndrome puede llegar a ser mortal. Este síndrome puede prevenirse asociando al medicamento, una quimioterapia a dosis plenas si se observa una elevación en el recuento leucocitario.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003861 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 SEM numeral 3.1.9.11. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221192586
- Información para Prescribir Versión septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221192586

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los pacientes, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por día.

El tratamiento se ha de continuar durante 30 a 90 días, hasta alcanzar la remisión completa.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.

Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5 a 6 semanas.

Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.

No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo- trans-retinoico solo.

Población pediátrica

- Se dispone de información limitada respecto a la seguridad y eficacia de la tretinoína en niños.
- Para niños es aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos.
- La dosis óptima de tretinoína en población pediátrica no ha sido todavía establecida.
- En un intento por reducir la toxicidad de tretinoína, la dosis diaria administrada a niños puede ser reducida a 25 mg/m². La reducción de la dosis debe ser considerada particularmente en niños con síntomas de toxicidad, como cefaleas rebeldes al tratamiento”

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a ácido holo-trans-retinoico, otros retinoides, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1.

El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase sección 8).

Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (véase sección 10).

El uso concomitante de tetraciclinas y retinoides está contraindicado.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al “síndrome de diferenciación”, antes conocido como “síndrome del ácido retinoico”. Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans- retinoico.

El síndrome de diferenciación se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

El síndrome se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis y puede ser fatal. En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del “síndrome de diferenciación” se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas con antraciclina al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico según el recuento de leucocitos. La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:

Tratamiento inmediato en los pacientes con recuento de leucocitos $> 5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico o en cualquier momento. Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos $< 5 \times 10^9/L$ el día 0 del tratamiento con ácido holo-trans-retinoico y si el recuento de leucocitos es:

$\geq 6 \times 10^9/L$ en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento y/o

$\geq 10 \times 10^9/L$ entre los días 7 y 10 de tratamiento y/o

$\geq 15 \times 10^9/L$ entre los días 11 y 28 de tratamiento.

Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome de diferenciación.

En los casos de síndrome de diferenciación moderado y grave, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia con ácido holo- trans-retinoico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (véase sección 9). Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a pacientes con la combinación de agentes Vesanoid y antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotinina (véase sección 10).

El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 10). El ácido holo-trans-retinoico sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas. Durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

En pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

Las preparaciones de progestágenos microdosificada (“minipíldora”) pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

Vesanoid contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar Vesanoid.

Prolongación QTc

En relación con la terapia de combinación de tretinoína y trióxido de arsénico se observaron prolongaciones QTc. Esto podría conducir a arritmias de torsade de pointes que amenazan la vida.

Para el tratamiento de la prolongación del QTc se recomienda una monitorización de ECG previo y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se incrementa con la terapia combinada de tretinoína y trióxido de arsénico. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase de la terapia (terapia de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. El daño hepático observado es reversible con la suspensión de trióxido de arsénico y /o tretinoína.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:

- La paciente ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
- La paciente compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.
- Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el ácido holo-trans-retinoico se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EFFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.

Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el síndrome de Sweet se han notificado raramente. Eritema nodoso ha sido reportado en raras ocasiones.

Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.

Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.

Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.

Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico. Miositis ha sido reportada en raras ocasiones.

Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.

Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.

Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, miocarditis, pericarditis, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (véase sección 7) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).

Hematológica: la trombocitosis se ha reportado raramente. Raras veces se ha notificado una marcada basofilia con o sin hiperhistaminemia sintomática, principalmente en pacientes con la rara variante de LPA asociada con la diferenciación basófila.

Infecciones e infestaciones: Fascitis necrotizante.

Otros: la vasculitis, que afecta predominantemente a la piel, se ha notificado rara vez.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El “síndrome de diferenciación” en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (véase sección 7).

Teratogenicidad: véase sección 8.

Población pediátrica

Se dispone de información limitada acerca del uso de ácido holo- trans-retinoico en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad en niños tratados con ácido holo-trans- retinoico, especialmente el pseudotumor cerebral

Nuevas interacciones

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Antifi brinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos. Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans- retinoico y tales compuestos exige precaución (véase sección 7).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans- retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 7).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas: véase sección 6.

Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans- retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2022, numeral 3.1.9.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los pacientes, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por día.

El tratamiento se ha de continuar durante 30 a 90 días, hasta alcanzar la remisión completa.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.

Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5 a 6 semanas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.

No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

Población pediátrica

- Se dispone de información limitada respecto a la seguridad y eficacia de la tretinoína en niños.
- Para niños es aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos.
- La dosis óptima de tretinoína en población pediátrica no ha sido todavía establecida.
- En un intento por reducir la toxicidad de tretinoína, la dosis diaria administrada a niños puede ser reducida a 25 mg/m². La reducción de la dosis debe ser considerada particularmente en niños con síntomas de toxicidad, como cefaleas rebeldes al tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a ácido holo-trans-retinoico, otros retinoides, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1.

El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase sección 8).

Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (véase sección 10).

El uso concomitante de tetraciclinas y retinoides está contraindicado.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al “síndrome de diferenciación”, antes conocido como “síndrome del ácido retinoico”. Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans-retinoico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El síndrome de diferenciación se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

El síndrome se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis y puede ser fatal. En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del “síndrome de diferenciación” se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas con antraciclina al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico según el recuento de leucocitos. La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:

Tratamiento inmediato en los pacientes con recuento de leucocitos $> 5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico o en cualquier momento. Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-trans-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos $< 5 \times 10^9/L$ el día 0 del tratamiento con ácido holo-trans-retinoico y si el recuento de leucocitos es:

- $\geq 6 \times 10^9/L$ en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento y/o
- $\geq 10 \times 10^9/L$ entre los días 7 y 10 de tratamiento y/o
- $\geq 15 \times 10^9/L$ entre los días 11 y 28 de tratamiento.

Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome de diferenciación.

En los casos de síndrome de diferenciación moderado y grave, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia con ácido holo- trans-retinoico.

Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (véase sección 9). Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a pacientes con la combinación de agentes Vesanoid y antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotinina (véase sección 10).

El ácido holo-trans-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 10). El ácido holo-trans-retinoico sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas. Durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

En pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

Las preparaciones de progestágenos microdosificada (“minipíldora”) pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

Vesanoid contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar Vesanoïd.

Prolongación QTc

En relación con la terapia de combinación de tretinoína y trióxido de arsénico se observaron prolongaciones QTc. Esto podría conducir a arritmias de torsade de pointes que amenazan la vida.

Para el tratamiento de la prolongación del QTc se recomienda una monitorización de ECG previo y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se incrementa con la terapia combinada de tretinoína y trióxido de arsénico. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase de la terapia (terapia de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. El daño hepático observado es reversible con la suspensión de trióxido de arsénico y /o tretinoína.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:

- La paciente ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
- La paciente compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.
- Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el ácido holo-trans-retinoico se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico

Nuevas Reacciones Adversas

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.

Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el síndrome de Sweet se han notificado raramente. Eritema nodoso ha sido reportado en raras ocasiones.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.

Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.

Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.

Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico. Miositis ha sido reportada en raras ocasiones.

Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.

Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.

Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, miocarditis, pericarditis, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (véase sección 7) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).

Hematológica: la trombocitosis se ha reportado raramente. Raras veces se ha notificado una marcada basofilia con o sin hiperhistaminemia sintomática, principalmente en pacientes con la rara variante de LPA asociada con la diferenciación basófila.

Infecciones e infestaciones: Fascitis necrotizante.

Otros: la vasculitis, que afecta predominantemente a la piel, se ha notificado rara vez. La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El “síndrome de diferenciación” en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (véase sección 7).

Teratogenicidad: véase sección 8.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Se dispone de información limitada acerca del uso de ácido holo- trans-retinoico en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad en niños tratados con ácido holo-trans- retinoico, especialmente el pseudotumor cerebral

Nuevas interacciones

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Antifi brinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos. Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans-retinoico y tales compuestos exige precaución (véase sección 7).

Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans- retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans- retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 7).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas: véase sección 6.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans- retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión septiembre de 2021 y la información para prescribir Versión septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221192586.

**3.1.9.23 NOVALGINA® AMPOLLAS
NOVALGINA TABLETAS
NOVALGINA® 5 ML**

Expediente : 33230 / 33232 / 54981
Radicado : 20221193565 / 20221193592 / 20221193522
Fecha : 29/08/2022
Interesado : OPELLA HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S

Composición:

- Cada ampolla contiene dipirona (metamizol sódico monohidrato) 1g
- Cada tableta contiene dipirona (metamizol sódico monohidrato) 500 mg
- Cada ampolla por 5 ml contiene dipirona (metamizol sódico monohidratado) 2,5g

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Tableta
- Solución inyectable

Indicaciones:

Para los expedientes No. 33230 y 33232

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Para el expediente No. 54981

Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Para el expediente No. 33230 y 33232

·Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.

- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- pacientes con porfiria
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. Después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- tercer trimestre del embarazo.
- neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.
- lactantes menores de un año por vía intravenosa.
- pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.
- inyección intraarterial.
- úlcera péptica.
- insuficiencia hepática o renal grave.

Contraindicaciones:

Para el expediente No. 54981

Úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal grave, hipersensibilidad a las pirazolonas y sus derivados, hematopatías. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. No debe usarse por períodos prolongados, durante el tratamiento deberá hacerse control del cuadro hemático.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V10.0 -LRC-02-junio de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión CCDS V10.0 -LRC-02-junio de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y administración

Administración

En principio, la dosificación y ruta de administración dependen del efecto deseado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para alcanzar satisfactoriamente el resultado. Cuando se requiere un rápido inicio del efecto o cuando no está indicada la administración oral, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular. En niños entre los 3 y los 11 meses de edad, la Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) sólo debe administrarse por vía intramuscular.

Para todas las formas de dosificación, el efecto analgésico y antipirético puede esperarse entre 30 y 60 minutos después de la administración. Dicho efecto, generalmente persiste durante aproximadamente 4 horas.

(NOVALGINA®) Comprimidos 500 mg

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1 a 2 tabletas hasta 4 veces al día. Los comprimidos no se deben masticar, sino ingerirlos con líquido.

(NOVALGINA®) solución para inyección (500 mg/ml):

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Como dosis única, 1 - 2 ml I.V. o I.M.; como dosis diaria, hasta 10 ml.

Si es necesario, la dosis única puede aumentarse a 5 ml (correspondiente a 2.500 mg de metamizol sódico).

Infantes y niños:

El siguiente esquema de dosificación para dosis únicas i.v. (excepto infantes menores de 1 año) o i.m. debe usarse como guía:

Rango de edad de los niños (peso corporal)	Novalgina®
13 - 14 años (aprox. 46 - 53 kg)	0.8 - 1.8 mL
10 - 12 años (aprox. 31 - 45 kg)	0.5 - 1.5 mL
7 - 9 años (aprox. 24 - 30 kg)	0.4 - 1.0 mL
4 - 6 años (aprox. 16 - 23 kg)	0.3 - 0.8 mL
1 - 3 años (aprox. 9 - 15 kg)	0.2 - 0.5 mL
Infantes 3 - 11 meses (aprox. 5 - 8 kg)	0.1 - 0.2 mL

En niños menores de 1 año, Novalgina® debe inyectarse solo por vía intramuscular. En infantes y niños, estas dosis únicas pueden administrarse hasta 4 veces al día.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Novalgina® no debe administrarse a pacientes con:

- Alergia a Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) o a otras pirazolonas (ejemplo, fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) o a las pirazolidinas (ejemplo, fenilbutazona, oxifenbutazona), incluyendo, por ejemplo, agranulocitosis previa o reacciones cutáneas graves con una de estas sustancias.
- Función deteriorada de la médula ósea (ejemplo, posterior a tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos, o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, en quienes se sabe que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (ejemplo, urticaria, rinitis, angioedema, pólipos nasales) con analgésicos tales como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Alergia a cualquiera de los excipientes de Novalgina®.
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Niños menores de 3 meses de edad o 5 Kg de peso corporal.
- Disfunción hepática severa.
- Lactantes menores de un año de edad, por vía intravenosa.
- Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.
- Embarazo: no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo. Ver sección EMBARAZO.
- Lactancia (ver sección de Lactancia)
- Inyección intraarterial
- Úlcera Péptica
- Insuficiencia renal grave

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

El uso intrahospitalario de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

No se recomienda el uso concomitante con otros AINE.

La dipirona (Metamizol sódico monohidratado), derivado de la pirazolona, presenta riesgo de choque y de agranulocitosis. La agranulocitosis inducida por dipirona (Metamizol sódico monohidratado), es una condición de origen inmunoalérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas, y peligrosas para la vida,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que podrían ser fatales. Estas reacciones no son dosis-dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

A todos los pacientes se les debe advertir suspender el medicamento y consultar inmediatamente a su Médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con neutropenia ocurren: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos /mm³) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y debe realizarse urgentemente un conteo completo de células sanguíneas y monitorearlo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia: En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con dipirona (Metamizol sódico monohidratado).

Shock anafiláctico: Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos (ver sección “4. Contraindicaciones”).

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

El medicamento no debe emplearse por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) durante un periodo superior a una semana. Cuando el uso parenteral de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Reacciones cutáneas severas: Han sido reportadas reacciones cutáneas (SCAR) que incluyen el síndrome de Steven-Johnson (SJS) y la Necrólisis epidérmica Tóxica (NET) y la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales, con el tratamiento con metamizol. Si los síntomas y/o signos de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



NET (como rash progresivo con ampollas o lesiones en mucosas) se desarrollan con el tratamiento con dipirona (Metamizol sódico monohidratado), el medicamento se debe discontinuar inmediatamente y no debe reiniciarse. A los pacientes se les debe avisar sobre los signos y síntomas y se deben monitorear estrechamente por reacciones cutáneas.

El tratamiento debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea y no debe reiniciarse en ningún momento.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (ejemplo, agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazonas y pirazolidinas.

El uso de Novalgina® durante el segundo trimestre de embarazo (mes 3 a 6), sólo debe considerarse por razones médicas previa evaluación del riesgo y beneficio (ver sección 9: Embarazo).

Úsese con precaución en:

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

PRECAUCIONES

Reacciones Anafilácticas /Anafilactoides

Cuando se selecciona la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral está asociada con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas /anafilactoides. Los pacientes que experimentan reacciones anafilactoides a dipirona (Metamizol sódico monohidratado), también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

En particular, los siguientes pacientes están en riesgo especial de posibles reacciones anafilactoides severas a dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (ver sección “4. Contraindicaciones”):

- Pacientes con asma bronquial, particularmente aquellos con rinosinusitis y pólipos nasales.
- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria angioedema.
- Pacientes con urticaria crónica.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con intolerancia al alcohol, es decir, que reaccionan incluso a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas como estornudo, lagrimeo y eritema facial intenso. La intolerancia al alcohol puede ser un indicativo de un síndrome asmático no diagnosticado, secundario a analgésicos.
- Pacientes con intolerancia a los colorantes (ejemplo Tartrazina) y/o a los conservantes (ejemplo Benzoatos).

Antes de administrar Novalgina®, el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes con un riesgo especial de reacciones anafilactoides, Novalgina® sólo debe usarse después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos frente al beneficio esperado. Si Novalgina® debe administrarse en tales circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica y disponibilidad de facilidades para tratamiento inmediato de emergencia.

Reacciones Hipotensivas Aisladas

La administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) puede causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también “10. Reacciones Adversas”). Estas reacciones son posiblemente dependientes de la dosis y lo más posible es que se presenten tras la administración parenteral que tras la administración enteral. Con el fin de evitar reacciones hipotensivas severas de esta clase:

- La aplicación intravenosa se debe administrar lentamente.
- Reversión hemodinámica en los pacientes con hipotensión preexistente, con disminución de volumen o deshidratación o con inestabilidad circulatoria o falla circulatoria incipiente.
- Debe tenerse cuidado con pacientes con fiebre alta.

En estos pacientes, la indicación para la dipirona (Metamizol sódico monohidratado), debe establecerse con particular cuidado y, si Novalgina® debe administrarse en esas circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica. Para reducir el riesgo de una reacción hipotensiva pueden requerirse medidas preventivas (estabilización hemodinámica). Ver Contraindicaciones en lo concerniente a pacientes con hipotensión o circulación inestable.

En los pacientes en quienes el descenso en la presión arterial debe evitarse, como en caso de enfermedad coronaria severa o estenosis relevante de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (Metamizol sódico monohidratado) sólo debe usarse bajo estrecho monitoreo hemodinámico.

En pacientes con compromiso renal o hepático, es recomendable evitar las dosis altas de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), dado que la tasa de eliminación está reducida en estos pacientes.

La inyección intravenosa debe ser administrada muy lentamente (de tal forma que no exceda el mililitro por minuto), para asegurar que la inyección pueda ser detenida al primer

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



signo de una reacción anafiláctica/ anafilactoide (Ver Reacciones Adversas) y minimizar el riesgo de reacciones de hipotensión aisladas.

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominante hepatocelular en pacientes tratados con metamizol que aparece entre unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (por ejemplo. Erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañada de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron al suspender el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se reportó la progresión a una insuficiencia hepática aguda que requirió de un trasplante de hígado.

El mecanismo de la lesión hepática inducida por el metamizol no está claramente elucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes ponerse en contacto con su médico en caso de que aparezcan síntomas que sugieran una lesión hepática. En estos pacientes se debe suspender el uso de metamizol y evaluar la función hepática.

Metamizol no debe reintroducirse en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con metamizol, para la que no se haya determinado otra causa de lesión hepática.

Nuevas reacciones adversas

Alteraciones cardíacas
Síndrome de Kounis.

Alteraciones inmunológicas

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (Metamizol sódico monohidratado), puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas / anafilactoides las cuales pueden ser severas y peligrosas para la vida, incluso a veces fatales. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada en muchas oportunidades anteriores sin complicación alguna.

Tabletas:

Tales reacciones medicamentosas pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Solución para inyección:

Estas reacciones se pueden desarrollar durante la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Todas las formulaciones:

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos y de las mucosas (como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y — menos frecuentemente— malestares gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden progresar hasta las formas severas con urticaria generalizada, angioedema severo (que involucre incluso a la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión arterial (precedida algunas veces por un incremento en la presión arterial) y choque circulatorio.

En los pacientes con síndrome asmático secundario a analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

Alteraciones cutáneas y subcutáneas

Además de las manifestaciones cutáneas y en mucosas de las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas, anteriormente, las erupciones farmacológicas fijas pueden ocurrir ocasionalmente, la erupción puede ocurrir raramente, al igual que el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o el síndrome de Lyell [Necrólisis epidérmica tóxica (NET)] en casos aislados. También se notificó con frecuencia desconocida la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Léase PRECAUCIONES).

Alteraciones hematológicas y del sistema linfático

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada previamente en muchas oportunidades sin complicación alguna. Los signos típicos de la agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngea, anorrectal, genital), ardor en la garganta y fiebre (aún fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica pueden ser mínimos los signos típicos de la agranulocitosis. La velocidad de sedimentación eritrocítica se aumenta significativamente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es mínimo o ausente.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y a la aparición de petequias en la piel y en las membranas mucosas.

Alteraciones vasculares:

Reacciones hipotensivas aisladas

Tabletas:

Ocasionalmente, después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solución para inyección:

Ocasionalmente, durante o después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial. La inyección intravenosa rápida puede aumentar el riesgo de tal reacción hipotensiva.

Alteraciones renales y urinarias:

En muy raras ocasiones, especialmente en los pacientes con historia de enfermedad renal, puede presentarse un deterioro agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

Alteraciones generales y reacciones en el sitio de aplicación:

Puede presentarse dolor y reacción local en el sitio de aplicación. Algunas veces esto puede incluir flebitis. Algunas veces, una coloración roja ha sido observada en la orina. Esto puede deberse a un metabolito presente en baja concentración: ácido rubazónico.

Alteraciones gastrointestinales

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal.

Alteraciones hepatobiliares:

Pueden producirse lesiones hepáticas inducidas por el medicamento incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, con una frecuencia no conocida (ver Sección 6).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología contraindicaciones, precauciones y advertencias y reacciones adversas. La posología solicitada difiere de la recomendada por la Sala en el Acta 07 de 2022 numeral 3.1.9.5., sin presentar evidencia clínica que la justifique. Por lo anterior, la Sala recomienda ajustar la posología al concepto referido y reitera la inconveniencia de la presentación de la solución parenteral de 2.5 g/5ml por no tener cabida en el régimen posológico aceptado.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones, precauciones y advertencias y reacciones adversas

Nuevas contraindicaciones

Novalgina® no debe administrarse a pacientes con:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Alergia a Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) o a otras pirazolonas (ejemplo, fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona) o a las pirazolidinas (ejemplo, fenilbutazona, oxifenbutazona), incluyendo, por ejemplo, agranulocitosis previa o reacciones cutáneas graves con una de estas sustancias.**
- **Función deteriorada de la médula ósea (ejemplo, posterior a tratamiento citostático) o enfermedades del sistema hematopoyético.**
- **Pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos, o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, en quienes se sabe que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilactoides (ejemplo, urticaria, rinitis, angioedema, pólipos nasales) con analgésicos tales como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.**
- **Alergia a cualquiera de los excipientes de Novalgina®.**
- **Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de inducción de ataques de porfiria).**
- **Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).**
- **Niños menores de 3 meses de edad o 5 Kg de peso corporal.**
- **Disfunción hepática severa.**
- **Lactantes menores de un año de edad, por vía intravenosa.**
- **Pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.**
- **Embarazo: no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo. Ver sección EMBARAZO.**
- **Lactancia (ver sección de Lactancia)**
- **Inyección intraarterial**
- **Úlcera Péptica**
- **Insuficiencia renal grave**

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS

El uso intrahospitalario de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

No se recomienda el uso concomitante con otros AINE.

La dipirona (Metamizol sódico monohidratado), derivado de la pirazolona, presenta riesgo de choque y de agranulocitosis. La agranulocitosis inducida por dipirona

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(Metamizol sódico monohidratado), es una condición de origen inmunoalérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas, y peligrosas para la vida, que podrían ser fatales. Estas reacciones no son dosis-dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

A todos los pacientes se les debe advertir suspender el medicamento y consultar inmediatamente a su médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con neutropenia ocurren: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y debe realizarse urgentemente un conteo completo de células sanguíneas y monitorearlo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia: En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con dipirona (Metamizol sódico monohidratado).

Shock anafiláctico: Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos (ver sección contraindicaciones).

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

El medicamento no debe emplearse por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) durante un periodo superior a una semana. Cuando el uso parenteral de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones cutáneas severas: Han sido reportadas reacciones cutáneas (SCAR) que incluyen el síndrome de Steven-Johnson (SJS) y la Necrólisis epidérmica Tóxica (NET) y la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales, con el tratamiento con metamizol. Si los síntomas y/o signos de NET (como rash progresivo con ampollas o lesiones en mucosas) se desarrollan con el tratamiento con dipirona (Metamizol sódico monohidratado), el medicamento se debe discontinuar inmediatamente y no debe reiniciarse. A los pacientes se les debe avisar sobre los signos y síntomas y se deben monitorear estrechamente por reacciones cutáneas.

El tratamiento debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea y no debe reiniciarse en ningún momento.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (ejemplo, agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

El uso de Novalgina® durante el segundo trimestre de embarazo (mes 3 a 6), sólo debe considerarse por razones médicas previa evaluación del riesgo y beneficio (ver sección Embarazo).

Úsese con precaución en:

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

PRECAUCIONES

Reacciones Anafilácticas /Anafilactoides

Cuando se selecciona la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral está asociada con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas /anafilactoides. Los pacientes que experimentan reacciones anafilactoides a dipirona (Metamizol sódico monohidratado), también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

En particular, los siguientes pacientes están en riesgo especial de posibles reacciones anafilactoides severas a dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (ver sección contraindicaciones):

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con asma bronquial, particularmente aquellos con rinosinusitis y pólipos nasales.
- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria angioedema.
- Pacientes con urticaria crónica.
- Pacientes con intolerancia al alcohol, es decir, que reaccionan incluso a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas como estornudo, lagrimeo y eritema facial intenso. La intolerancia al alcohol puede ser un indicativo de un síndrome asmático no diagnosticado, secundario a analgésicos.
- Pacientes con intolerancia a los colorantes (ejemplo Tartrazina) y/o a los conservantes (ejemplo Benzoatos).

Antes de administrar Novalgina®, el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes con un riesgo especial de reacciones anafilactoides, Novalgina® sólo debe usarse después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos frente al beneficio esperado. Si Novalgina® debe administrarse en tales circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica y disponibilidad de facilidades para tratamiento inmediato de emergencia.

Reacciones Hipotensivas Aisladas

La administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) puede causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también Reacciones Adversas). Estas reacciones son posiblemente dependientes de la dosis y lo más posible es que se presenten tras la administración parenteral que tras la administración enteral. Con el fin de evitar reacciones hipotensivas severas de esta clase:

- La aplicación intravenosa se debe administrar lentamente.
- Reversión hemodinámica en los pacientes con hipotensión preexistente, con disminución de volumen o deshidratación o con inestabilidad circulatoria o falla circulatoria incipiente.
- Debe tenerse cuidado con pacientes con fiebre alta.

En estos pacientes, la indicación para la dipirona (Metamizol sódico monohidratado), debe establecerse con particular cuidado y, si Novalgina® debe administrarse en esas circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica. Para reducir el riesgo de una reacción hipotensiva pueden requerirse medidas preventivas (estabilización hemodinámica). Ver Contraindicaciones en lo concerniente a pacientes con hipotensión o circulación inestable.

En los pacientes en quienes el descenso en la presión arterial debe evitarse, como en caso de enfermedad coronaria severa o estenosis relevante de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, dipirona (Metamizol sódico monohidratado)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(Metamizol sódico monohidratado) sólo debe usarse bajo estrecho monitoreo hemodinámico.

En pacientes con compromiso renal o hepático, es recomendable evitar las dosis altas de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), dado que la tasa de eliminación está reducida en estos pacientes.

La inyección intravenosa debe ser administrada muy lentamente (de tal forma que no exceda el mililitro por minuto), para asegurar que la inyección pueda ser detenida al primer signo de una reacción anafiláctica/ anafilactoide (Ver Reacciones Adversas) y minimizar el riesgo de reacciones de hipotensión aisladas.

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominante hepatocelular en pacientes tratados con metamizol que aparece entre unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (por ejemplo. Erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañada de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron al suspender el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se reportó la progresión a una insuficiencia hepática aguda que requirió de un trasplante de hígado.

El mecanismo de la lesión hepática inducida por el metamizol no está claramente elucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes ponerse en contacto con su médico en caso de que aparezcan síntomas que sugieran una lesión hepática. En estos pacientes se debe suspender el uso de metamizol y evaluar la función hepática.

Metamizol no debe reintroducirse en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con metamizol, para la que no se haya determinado otra causa de lesión hepática.

Nuevas reacciones adversas

Alteraciones cardíacas

Síndrome de Kounis.

Alteraciones inmunológicas

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (Metamizol sódico monohidratado), puede causar shock anafiláctico, reacciones anafilácticas / anafilactoides las cuales pueden ser severas y peligrosas para la vida, incluso a veces fatales. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada en muchas oportunidades anteriores sin complicación alguna.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabletas:

Tales reacciones medicamentosas pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Solución para inyección:

Estas reacciones se pueden desarrollar durante la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Todas las formulaciones:

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos y de las mucosas (como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y — menos frecuentemente — malestares gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden progresar hasta las formas severas con urticaria generalizada, angioedema severo (que involucre incluso a la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión arterial (precedida algunas veces por un incremento en la presión arterial) y choque circulatorio.

En los pacientes con síndrome asmático secundario a analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

Alteraciones cutáneas y subcutáneas

Además de las manifestaciones cutáneas y en mucosas de las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas, anteriormente, las erupciones farmacológicas fijas pueden ocurrir ocasionalmente, la erupción puede ocurrir raramente, al igual que el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o el síndrome de Lyell [Necrólisis epidérmica tóxica (NET)] en casos aislados. También se notificó con frecuencia desconocida la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Léase PRECAUCIONES).

Alteraciones hematológicas y del sistema linfático

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y, trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada previamente en muchas oportunidades sin complicación alguna. Los signos típicos de la agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngea, anorrectal, genital), ardor en la garganta y fiebre (aún fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica pueden ser mínimos los signos típicos de la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



agranulocitosis. La velocidad de sedimentación eritrocítica se aumenta significativamente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es mínimo o ausente.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y a la aparición de petequias en la piel y en las membranas mucosas.

Alteraciones vasculares:

Reacciones hipotensivas aisladas

Tabletas:

Ocasionalmente, después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial.

Solución para inyección:

Ocasionalmente, durante o después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial. La inyección intravenosa rápida puede aumentar el riesgo de tal reacción hipotensiva.

Alteraciones renales y urinarias:

En muy raras ocasiones, especialmente en los pacientes con historia de enfermedad renal, puede presentarse un deterioro agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

Alteraciones generales y reacciones en el sitio de aplicación:

Puede presentarse dolor y reacción local en el sitio de aplicación. Algunas veces esto puede incluir flebitis. Algunas veces, una coloración roja ha sido observada en la orina. Esto puede deberse a un metabolito presente en baja concentración: ácido rubazónico.

Alteraciones gastrointestinales

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal.

Alteraciones hepatobiliares:

Pueden producirse lesiones hepáticas inducidas por el medicamento incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, con una frecuencia no conocida.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

**3.1.9.24 CERTICAN® 0.5 MG TABLETAS
CERTICAN 0.75 MG TABLETAS
CERTICAN® 1 MG TABLETAS
CERTICAN® 0.25 MG TABLETAS**

Expediente : 19946772 / 19946766 / 19946771 / 19946774
Radicado : 20221196444 / 20221196446 / 20221196459 / 20221196442
Fecha : 31/08/2022
Interesado : NOVARITS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene everolimus BHT 0,5 mg
- Cada tableta contiene everolimus BHT 0,75 mg
- Cada tableta contiene everolimus BHT 1 mg
- Cada tableta contiene everolimus BHT 0,25 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímus y con corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everólimus, al sirólimus o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (icn) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del icn se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio a2310), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales. Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus bk, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) debida al virus jc, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos con certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por pneumocystis jiroveci (carinii) y la infección por citomegalovirus (cmv), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (c0) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática.

Interacción con inhibidores e inductores potentes de la cyp3a4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores de la cyp3a4.

Linfomas y otras neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos y realizarán los reajustes alimentarios adecuados. En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con certican.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que reciben un inhibidor de la hmg-coa-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos.

Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la eca.

Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (icn) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el icn se reemplazó por certican. Este fenómeno revierte al retirar certican y reanudar el tratamiento con el icn. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un icn por certican en estos pacientes. En los pacientes que reciben certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mtor, certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocelo, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de certican con un icn puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el icn.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mtor. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión NPI NA del 25 de mayo de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión NPI NA del 25 de mayo de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta versión NA v3.0 del 25 de mayo de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y administración

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de supervisar la concentración sanguínea de everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.
- No obstante, se dispone de información limitada en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal y hepático, pero no se pueden hacer recomendaciones posológicas (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

- Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de ≥ 65 –70 años y los adultos más jóvenes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus (véase Análisis farmacológico de sangre).

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedición y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días (véase Análisis farmacológico de sangre).

Para comprimidos/tabletas de Certican exclusivamente: Los comprimidos/tabletas de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everólimus $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida (véase el apartado INTERACCIONES).

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C0) obtenidas >4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de Ciclosporina

C₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos de Certican	100 a 200	75 a 150	50 a 100	25 a 50

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C_0) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C_2 inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina <60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C_0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo de Certican	200 a 350	150 a 250	100 a 200	75 a 150	50 a 100

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C_0) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrólimus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus (C_0), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

Nuevas precauciones o advertencias

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310, véase el apartado FARMACODINÁMICA), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) debida al virus JC, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores de la CYP3A4 (véase el apartado INTERACCIONES).

Linfomas y otras neoplasias malignas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos y realizarán los reajustes alimentarios adecuados (véase el apartado INTERACCIONES). En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.

Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes.

En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocelo, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un ICN puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizados en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT], véase el apartado FARMACODINÁMICA).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT, véase el apartado FARMACODINÁMICA). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacodinámica). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ^g 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^g N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ^g N = 245 (100%)	TAC ^g de comp. N = 241 (100%)
Infecciones e infestaciones							
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
Trastornos endocrinos							

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ^a 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^a N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ^a N = 245 (100%)	TAC ^a de comp. N = 241 (100%)
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes mellitus de reciente aparición	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 241 (100%)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50(18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor orofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis no infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy	123 (44,9)	108	124	103	43 (17,6)	26 (10,8)

**Eventos descritos en los ensayos de fase III
(por indicación)**

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ¹ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ² N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ³ N = 245 (100%)	TAC ⁴ de comp. N = 241 (100%)
	frecuente		(39,6)	(44,4)	(38,4)		
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Exploraciones complementarias							
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁵	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

1. Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

2. Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

3. En el trasplante cardíaco.

4. En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

5. La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

6. Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

7. En el trasplante renal.

8. Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ -glutamyl-transferasa (γ -GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

9. EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

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

Nueva dosificación

Posología y administración

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de supervisar la concentración sanguínea de everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.
- No obstante, se dispone de información limitada en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal y hepático, pero no se pueden hacer recomendaciones posológicas (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

- Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de ≥ 65 –70 años y los adultos más jóvenes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus. En los pacientes con

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus (véase Análisis farmacológico de sangre).

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedicación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días (véase Análisis farmacológico de sangre).

Para comprimidos/tabletas de Certican exclusivamente: Los comprimidos/tabletas de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everólimus $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor $\geq 3,0$ ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida (véase el apartado INTERACCIONES).

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C_0) obtenidas >4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C_0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de Ciclosporina

C_0 deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos de Certican	100 a 200	75 a 150	50 a 100	25 a 50

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C_0) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C_2 inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina <60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C_0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C_0 deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo de Certican	200 a 350	150 a 250	100 a 200	75 a 150	50 a 100

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINÁMICA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C_0) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C_0) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrólimus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus (C_0), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

Nuevas precauciones o advertencias

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310, véase el apartado FARMACODINÁMICA), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) debida al virus JC, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores de la CYP3A4 (véase el apartado INTERACCIONES).

Linfomas y otras neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipidémicos y realizarán los reajustes alimentarios adecuados (véase el apartado INTERACCIONES). En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.

Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes.

En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocelo, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un ICN puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosas (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizados en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT], véase el apartado FARMACODINÁMICA).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT, véase el apartado FARMACODINÁMICA). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacodinámica). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ^g 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^g N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ^g N = 245 (100%)	TAC ^g de comp. N = 241 (100%)
Infecciones e infestaciones							
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
Trastornos endocrinos							

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ^a 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^a N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ^a N = 245 (100%)	TAC ^a de comp. N = 241 (100%)
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes mellitus de reciente aparición	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 241 (100%)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50(18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor orofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis no infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy	123 (44,9)	108	124	103	43 (17,6)	26 (10,8)

**Eventos descritos en los ensayos de fase III
(por indicación)**

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ⁹ N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TA C red. ⁹ N = 245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N = 241 (100%)
	frecuente		(39,6)	(44,4)	(38,4)		
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Exploraciones complementarias							
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

1. Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

2. Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

3. En el trasplante cardíaco.

4. En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

5. La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplía también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

6. Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

7. En el trasplante renal.

8. Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ -glutamyl-transferasa (γ -GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

9. EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de información suficiente acerca del uso de Certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Se debe evitar el empleo de Certican durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

En las ratas, el everólimus atravesó la placenta y fue tóxico para los fetos. Con exposiciones sistémicas inferiores a la exposición terapéutica clínica prevista, el everólimus provocó toxicidad embriofetal en forma de muertes, menor peso fetal y mayor incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas. En conejos, con exposiciones sistémicas semejantes a las clínicas se apreció toxicidad embrionaria en forma de aumento de resorciones tardías.

Lactancia

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se sabe si el everólimus pasa a la leche materna, pero en los estudios con animales el everólimus o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Certican no deben amamantar.

Varones y mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces (con una tasa de embarazo inferior al 1%) durante el tratamiento con Certican y hasta 8 semanas después de finalizarlo.

Infecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

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

3.1.9.25 GADOVIST® 1.0 MMOL/ML SOLUCIÓN PARA INYECTABLE

Expediente : 20021045
Radicado : 20221198121
Fecha : 02/09/2022
Interesado : BAYER S.A

Composición:

Cada ml de solución inyectable contiene gadobutrol 604,720 mg equivalente a gadobutrol 1,0 mmol

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Este producto es únicamente para uso diagnóstico.

El gadovist® está indicado en adultos y niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos a término completo para imagenología por resonancia magnética (irm) de contraste mejorado de cuerpo completo incluyendo:

- Irm de contraste mejorado craneal y espinal
- Irm de realce de contraste de la cabeza y región del cuello

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Irm de realce de contraste de la cavidad torácica
- Irm de realce de contraste de la mama
- Irm de realce de contraste del abdomen (por ejemplo, páncreas, hígado y bazo)
- Irm de realce de contraste de la pelvis (por ejemplo, próstata, vejiga y útero)
- Irm de realce de contraste del espacio retroperitoneal (por ejemplo, riñón)
- Irm de realce de contraste de las extremidades y del sistema musculoesquelético
- Realce de contraste en angiografía por resonancia magnética (ce-mra)
- Irm de contraste mejorado cardiaca que incluye la evaluación de la perfusión del miocardio bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad ("mejoramiento tardío")

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias

Estados marcados de excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de eventos adversos e intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste

Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a gadovist.

Como con otros medios de contraste intravenosos. Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras idiosincrásicas caracterizadas oír manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

Reacción previa a medios de contraste, antecedentes de asma bronquial, antecedentes de trastornos alérgicos.

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración.

Por tanto, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas (horas después hasta varios días) (ver "reacciones adversas")

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con betaagonistas

Antes de administrar gadovist® se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Dado que gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días.

Gadovist® se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente el 98% del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes sometidos ya a hemodiálisis al momento de la administración de gadovist®, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de gadovist® para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (nsf) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo gadovist®, en pacientes con:

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($\text{gfr} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, gadovist® sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Los estados pronunciados de agitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste.

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



- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 21 allegado mediante radicado No. 20221198121
- Información para prescribir versión 21 allegado mediante radicado No. 20221198121
- Propiedades farmacológicas

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa únicamente.

Para instrucciones adicionales ver la sección “Instrucciones de uso/manejo”.

La adquisición de las imágenes contrastadas puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo para la exploración). El mejoramiento óptimo de la señal se observa durante el primer paso arterial para la angiografía por resonancia magnética (ARM) y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para otras indicaciones (el tiempo depende del tipo de lesión/tejido).

Pauta posológica

Adultos:

Se recomienda una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

Puede administrarse, como máximo, una cantidad total de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para el sistema nervioso central (SNC) y ARM contrastada. Puede administrarse, como mínimo, una dosis de 0.075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para la imagenología del SNC

- IRM de Cuerpo Completo (excepto MRA)

En general, la administración de 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder la pregunta clínica.

- ARM contrastada

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Imagenología de un campo de visión:

7.5 ml para peso corporal inferior a 75 kg

10 ml para peso corporal de 75 kg o superior

(correspondientes a 0.1-0.15 mmol por kg de peso corporal)

Imagenología de más de un campo de visión:

15 ml para peso corporal inferior a 75 kg

20 ml para peso corporal de 75 kg o superior

(correspondientes a 0.2-0.3 mmol por kg de peso corporal)

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

En los niños de todas las edades, incluyendo a los recién nacidos a término completo, se recomienda una dosis única de 0.1 mililitros de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para todas las indicaciones, ver la sección "Indicación(es)".

Pacientes geriátricos

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes adultos mayores (65 años y mayores) y los pacientes más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debido a que el Gadobutrol es eliminado exclusivamente de forma inalterada por los riñones, no se considera necesario un ajuste de la dosis (ver también la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación del gadobutrol se prolonga en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis (ver también la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Los estados pronunciados de agitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste

•Hipersensibilidad

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gadovist

Como con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de

- una reacción previa a medios de contraste
- historial de asma bronquial
- historial de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se producen en menos de media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación del paciente posterior al procedimiento.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones tardías (después de horas y hasta varios días) (ver la sección “Efectos no deseados”).

- Función renal alterada

Antes de administrar Gadovist se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Dado que Gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días

Gadovist se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente el 98% del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sometidos ya a hemodiálisis al momento de la administración de Gadovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Gadovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) (ver la sección “Efectos no deseados”) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Gadovist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad

debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, Gadovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Trastornos Convulsivos

Al igual que con otros medios de contraste que contienen quelatos de gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica

En un estudio diseñado como comparación cruzada, intraindividual, se comparó Gadovist con gadoterato de meglumina (ambos a 0.1 mmol/kg) en la visualización de lesiones neoplásicas cerebrales que presentaron reforzamiento en 132 pacientes.

El criterio de valoración principal fue la preferencia general por Gadovist o gadoterato de meglumina mediante la mediana del lector ciego. La superioridad de Gadovist se demostró mediante un valor p de 0.0004. En detalle, se observó una preferencia por el Gadovist en 42 pacientes (32 %) en comparación con una preferencia general por el gadoterato de meglumina en 16 pacientes (12 %). Para 74 pacientes (56 %) no hubo preferencia por ninguno de los medios de contraste.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión a cerebro fue estadística y significativamente mayor para Gadovist ($p < 0.0003$). El porcentaje de realce fue mayor con Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina, con una diferencia estadísticamente significativa para el lector ciego ($p < 0.0003$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La relación contraste ruido demostró un valor medio mayor después del Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un estudio de comparación cruzado intraindividual en 336 pacientes, el gadobutrol se comparó con el gadoteridol (ambos a 0.1 mmol/kg) con respecto a reforzamiento, calidad de imagen y diferenciación de lesiones. Ambos GBCA también fueron comparados con una IRM sin contraste con respecto al reforzamiento de las lesiones, morfología de las lesiones y delineación de bordes.

Las IRM con gadobutrol (una combinación de con y sin contraste) demostraron ser superiores a los escaneos sin contraste para las tres variables coprimarias de visualización (reforzamiento de lesiones, delineación de bordes de las lesiones y morfología interna de las lesiones), al igual que el gadoteridol.

En Calidad de imagen, los tres lectores calificaron más puntuaciones positivas para las imágenes con gadobutrol contra el gadoteridol en T1 (lo cual indica una mayor calidad con el gadobutrol acorde con su mayor relaxividad) que puntuaciones negativas (lo cual indica una mayor calidad con gadoteridol). Los índices a favor del gadobutrol fueron 36.0%, 35.1% y 62.2% contra 7.5%, 7.5% y 24.4%.

En la evaluación de Detección de malignidades basada en un lector ciego, la sensibilidad y exactitud del gadobutrol combinado fue significativamente mayor que para el gadoteridol combinado (66.7% contra 60.2% y 87.7% contra 85.6%, respectivamente). La especificidad para ambos agentes fue del 97.5%.

En un estudio de diseño cruzado comparativo intraindividual, se comparó el gadobutrol a una dosis reducida de 0.075 mmol/kg con la meglumina de gadoterato a su dosis estándar de 0.1 mmol/kg para la IRM realizada por contraste del SNC en 141 pacientes con lesiones del SNC realizadas. Las principales variables incluyeron el realce del contraste de las lesiones, la morfología de las lesiones, y la delineación de los bordes de las lesiones. Se demostró la no inferioridad de las imágenes realizadas sobre las no realizadas para las tres variables principales utilizando un margen de 0.2 (retención de al menos 80% del efecto). La media del lector promedio para las variables de visualización principales de la dosis reducida de gadobutrol y la dosis estándar de meglumina de gadoterato tuvieron una diferencia de menos del 1% y son estadísticamente equivalentes en un margen de 5% con base en el análisis post hoc. El número medio de lesiones detectadas con gadobutrol (2.14) y gadoterato (2.06) fue similar.

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa únicamente.

Para instrucciones adicionales ver la sección “Instrucciones de uso/manejo”.

La adquisición de las imágenes contrastadas puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo para la exploración). El mejoramiento óptimo de la señal se observa durante el primer paso arterial para la angiografía por resonancia magnética (ARM) y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para otras indicaciones (el tiempo depende del tipo de lesión/tejido).

Pauta posológica

Adultos:

Se recomienda una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

Puede administrarse, como máximo, una cantidad total de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para el sistema nervioso central (SNC) y ARM contrastada. Puede administrarse, como mínimo, una dosis de 0.075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para la imagenología del SNC

• IRM de Cuerpo Completo (excepto MRA)

En general, la administración de 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder la pregunta clínica.

• ARM contrastada

Imagenología de un campo de visión:

7.5 ml para peso corporal inferior a 75 kg

10 ml para peso corporal de 75 kg o superior

(correspondientes a 0.1-0.15 mmol por kg de peso corporal)

Imagenología de más de un campo de visión:

15 ml para peso corporal inferior a 75 kg

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**20 ml para peso corporal de 75 kg o superior
(correspondientes a 0.2-0.3 mmol por kg de peso corporal)**

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

En los niños de todas las edades, incluyendo a los recién nacidos a término completo, se recomienda una dosis única de 0.1 mililitros de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para todas las indicaciones, ver la sección “Indicación(es)”.

Pacientes geriátricos

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes adultos mayores (65 años y mayores) y los pacientes más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Debido a que el Gadobutrol es eliminado exclusivamente de forma inalterada por los riñones, no se considera necesario un ajuste de la dosis (ver también la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación del gadobutrol se prolonga en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis (ver también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Los estados pronunciados de agitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste

•Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gadovist

Como con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras reacciones idiosincrásicas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de

- una reacción previa a medios de contraste
- historial de asma bronquial
- historial de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se producen en menos de media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación del paciente posterior al procedimiento.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones tardías (después de horas y hasta varios días) (ver la sección “Efectos no deseados”).

- **Función renal alterada**

Antes de administrar Gadovist se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Dado que Gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días

Gadovist se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente el 98% del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes sometidos ya a hemodiálisis al momento de la administración de Gadovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Gadovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) (ver la sección “Efectos no deseados”) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Gadovist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad

debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, Gadovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Trastornos Convulsivos

Al igual que con otros medios de contraste que contienen quelatos de gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo

Propiedades farmacológicas

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica

En un estudio diseñado como comparación cruzada, intraindividual, se comparó Gadovist con gadoterato de meglumina (ambos a 0.1 mmol/kg) en la visualización de lesiones neoplásicas cerebrales que presentaron reforzamiento en 132 pacientes.

El criterio de valoración principal fue la preferencia general por Gadovist o gadoterato de meglumina mediante la mediana del lector ciego. La superioridad de Gadovist se demostró mediante un valor p de 0.0004. En detalle, se observó una preferencia por el Gadovist en 42 pacientes (32 %) en comparación con una preferencia general por el gadoterato de meglumina en 16 pacientes (12 %). Para 74 pacientes (56 %) no hubo preferencia por ninguno de los medios de contraste.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión a cerebro fue estadística y significativamente mayor para Gadovist ($p < 0.0003$). El porcentaje de realce fue mayor con Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina, con una diferencia estadísticamente significativa para el lector ciego ($p < 0.0003$).

La relación contraste ruido demostró un valor medio mayor después del Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio de comparación cruzado intraindividual en 336 pacientes, el gadobutrol se comparó con el gadoteridol (ambos a 0.1 mmol/kg) con respecto a reforzamiento, calidad de imagen y diferenciación de lesiones. Ambos GBCA también fueron comparados con una IRM sin contraste con respecto al reforzamiento de las lesiones, morfología de las lesiones y delineación de bordes.

Las IRM con gadobutrol (una combinación de con y sin contraste) demostraron ser superiores a los escaneos sin contraste para las tres variables coprimarias de visualización (reforzamiento de lesiones, delineación de bordes de las lesiones y morfología interna de las lesiones), al igual que el gadoteridol.

En Calidad de imagen, los tres lectores calificaron más puntuaciones positivas para las imágenes con gadobutrol contra el gadoteridol en T1 (lo cual indica una mayor calidad con el gadobutrol acorde con su mayor relaxividad) que puntuaciones negativas (lo cual indica una mayor calidad con gadoteridol. Los índices a favor del gadobutrol fueron 36.0%, 35.1% y 62.2% contra 7.5%, 7.5% y 24.4%.

En la evaluación de Detección de malignidades basada en un lector ciego, la sensibilidad y exactitud del gadobutrol combinado fue significativamente mayor que para el gadoteridol combinado (66.7% contra 60.2% y 87.7% contra 85.6%, respectivamente). La especificidad para ambos agentes fue del 97.5%.

En un estudio de diseño cruzado comparativo intraindividual, se comparó el gadobutrol a una dosis reducida de 0.075 mmol/kg con la meglumina de gadoterato a su dosis estándar de 0.1 mmol/kg para la IRM realizada por contraste del SNC en 141 pacientes con lesiones del SNC realizadas. Las principales variables incluyeron el realce del contraste de las lesiones, la morfología de las lesiones, y la delineación de los bordes de las lesiones. Se demostró la no inferioridad de las imágenes realizadas sobre las no realizadas para las tres variables principales utilizando un margen de 0.2 (retención de al menos 80% del efecto). La media del lector promedio para las variables de visualización principales de la dosis reducida de gadobutrol y la dosis estándar de meglumina de gadoterato tuvieron una diferencia de menos del 1% y son estadísticamente equivalentes en un margen de 5% con base en el análisis post hoc. El número medio de lesiones detectadas con gadobutrol (2.14) y gadoterato (2.06) fue similar.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión 21 y la información para prescribir versión 21 allegados mediante radicado No. 20221198121.

3.1.9.26 ANORO® ELLIPTA®

Expediente : 20073341
Radicado : 20221198143

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 02/09/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada dosis predispensada contiene de 62.5 mcg de umeclidinio (equivalente a 74.2 mcg de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto equivale a una dosis administrada de 55 mcg de umeclidinio (equivalente a 65 mcg de bromuro de umeclidinio) y 22 mcg de vilanterol (como trifenato).

Forma farmacéutica: polvo para inhalación

Indicaciones:

Anoro ellipta® está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al umeclidinio, vilanterol y a cualquiera de sus excipientes.
Anoro ellipta está contraindicado en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche.

Advertencias y precauciones

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β -2 de acción prolongada (laba). Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los laba pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con epoc se incrementa por el uso de los laba.

El uso de anoro ellipta no ha sido estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Anoro ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la epoc. No debe ser utilizado para el alivio de síntomas agudos, esto es como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de corta acción inhalado. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para el alivio de los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de anoro ellipta puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. El tratamiento con anoro ellipta debe discontinuarse en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico y, de ser necesario, se debe instituir un tratamiento alternativo.

Se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias, ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de agentes simpaticomiméticos y antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo anoro ellipta. Por lo tanto, anoro ellipta debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consistentemente con su actividad antimuscarínica, anoro ellipta debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria.

Hipocalcemia e hiperglucemia: los agonistas beta adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes, pudiendo favorecer la aparición de efectos adversos cardiovasculares. La disminución en los niveles de potasio séricos, son usualmente transitorios y no requieren reposición. De igual manera los agonistas beta adrenérgicos pueden ocasionar hiperglucemia transitoria en algunos pacientes.

Lactosa: 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.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS08/ IPI09 de 15 de junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221198143
- Información para prescribir versión GDS08/ IPI09 de 15 de junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221198143

Nueva dosificación

Dosis y administración

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación, predispensado.

ANORO ELLIPTA es únicamente para inhalación oral.

ANORO ELLIPTA debe ser administrado una vez al día a la misma hora.

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de ANORO ELLIPTA 62.5/25 microgramos una vez al día.

Niños

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante debido a la indicación de este producto.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años de edad (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. ANORO ELLIPTA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Nuevas Reacciones Adversas

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de ANORO ELLIPTA se basa en aproximadamente 3000 pacientes con EPOC, quienes recibieron dosis de umeclidinio/vilanterol 62.5/25 microgramos o mayores hasta por un año durante los estudios clínicos. Esto incluye aproximadamente 1600 pacientes que recibieron 62.5/25 microgramos y aproximadamente 1300 pacientes que recibieron 125/25 microgramos; ambas una vez al día.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se presentan por clase de sistemas y órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$).

MedDRA Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones de vías urinarias	Común
	Sinusitis	Común
	Nasofaringitis	Común
	Faringitis	Común
	Infecciones de vías respiratorias superiores.	Común
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Poco común
	Taquicardia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor orofaríngeo	Común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Común

Datos posteriores a la comercialización

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: Exantema Anafilaxia, angioedema, y urticaria	Poco común Raro
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco común
Trastornos del sistema nervioso	Temblores Disgeusia	Poco común Poco común
Trastornos oculares	Visión borrosa Glaucoma	Raro Raro

	Presión Intraocular aumentada	Raro
	Dolor en el ojo	Raro
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Broncoespasmo paradójico Disfonía	Raro Raro
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Poco común
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria	Raro Raro

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

Nueva dosificación

Dosis y administración

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación.

Umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) 62.5/25 microgramos es únicamente para inhalación oral.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) 62.5/25 microgramos debe ser administrado una vez al día a la misma hora.

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) 62.5/25 microgramos una vez al día.

Niños

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante debido a la indicación de este producto.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años de edad (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (vea Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Nuevas Reacciones Adversas

Datos de estudios clínicos

El perfil de seguridad de umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) se basa en aproximadamente 3000 pacientes con EPOC, quienes recibieron dosis de umeclidinio/vilanterol polvo para inhalación (Anoro® Ellipta®) 62.5/25 microgramos o mayores hasta por un año durante los estudios clínicos. Esto incluye aproximadamente 1600 pacientes que recibieron 62.5/25 microgramos y aproximadamente 1300 pacientes que recibieron 125/25 microgramos; ambas una vez al día.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se presentan por clase de sistemas y órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones de vías urinarias	Común
	Sinusitis	Común
	Nasofaringitis	Común
	Faringitis	Común
	Infecciones de vías respiratorias superiores.	Común
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	Poco común
	Taquicardia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor orofaríngeo	Común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Común

Datos posteriores a la comercialización

MedDRA Clase de sistemas y órganos	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo:	Poco común Raro
	Exantema	
	Anafilaxia, angioedema, y urticaria	
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco común
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Poco común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos oculares	Visión borrosa	Raro
	Glaucoma	Raro

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Presión Intraocular aumentada	Raro
	Dolor en el ojo	Raro
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco común
Trastornos respiratorios, toracicos y mediastinales	Broncoespasmo paradójico	Raro
	Disfonía	Raro
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Poco común
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Raro
	Disuria	Raro

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

3.1.9.27 ERITROMICINA SUSPENSIÓN X 250 MG / 5 ML

Expediente : 25798
Radicado : 20221202194
Fecha : 07/09/2022
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada 100 ml de suspensión contienen eritromicina estolato micronizada 8,333 g equivalente a eritromicina base 5g

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la eritromicina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con lesión hepática o trastornos dispépticos, puede producir ictericia colestática. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema. Asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene sacarina sódica.

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



- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ERITROMICINA_SUSP ORAL_250MG-5ML_PI_L. Fecha de revisión 24 de Agosto de 2022 allegado mediante radicado No. 20221202194
- Información para prescribir versión CO_ERITROMICINA_SUSP ORAL_250MG-5ML_PI_L. Fecha de revisión 24 de Agosto de 2022 allegado mediante radicado No. 20221202194.
- Modificación de indicaciones

Nueva dosificación

INFORMACION PRESCRIPTIVA

Dosis usual: 30 a 50 mg/kg/día vía oral en dosis iguales divididas, para infecciones severas, la dosis puede ser doblada, de acuerdo a criterio médico. No exceder 4 g por día.

Posología

La dosis no varía según las indicaciones.

La posología se determina en función de la edad, el peso y la gravedad de la infección.

Adultos y niños mayores de 8 años: 1 ó 2 g/día divididos en 3 ó 4 tomas es la dosis habitual. Esta dosis puede aumentarse hasta 4 g por día, según la gravedad de la infección.

Población pediátrica

Niños de 2 a 8 años: La posología está determinada por la edad, el peso y la gravedad de la infección. La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 250 mg cuatro veces al día o 500 mg dos veces al día.

Niños menores de 2 años: La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 125 mg cuatro veces al día o 250 mg dos veces al día.

Para niños normalmente se recomienda el uso de suspensiones de Eritromicina (eritromicina etilsuccinato).

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es posible que la farmacocinética de eritromicina en esta población se vea alterada. Normalmente no se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con alteración de la función renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (FG 10 ml / min)) deberán recibir un 50 - 75% de la dosis habitual recomendada, administrada con los intervalos de dosificación habitual. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

La vida media de la eritromicina puede alargarse en pacientes en anuria. Normalmente no se requiere ajuste de dosis en esta población.

Pacientes con alteración de la función hepática

En pacientes con insuficiencia hepática severa la eritromicina puede acumularse debido a una menor velocidad de eliminación.

Duración del tratamiento

Indicación	Duración del tratamiento
Faringitis/amigdalitis causada por <i>S. pyogenes</i> sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos	10 días
Neumonía adquirida en la comunidad leve	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos leve o moderada causada por <i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococci</i> grupo C y G o <i>S. aureus</i> meticilina sensibles sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por <i>Corynebacterium minutissimum</i> (eritrasma)	14 días
Enterocolitis y diarrea grave causada por <i>Campylobacter jejuni</i>	5 días
Tos ferina	14 días
Difteria, como adyuvante a la antitoxina diftérica	10 días
Uretritis, cervicitis o proctitis no gonocócica cuando los antibióticos normalmente utilizados como primera línea para tratar estas infecciones no están recomendados	7 días
Conjuntivitis del neonato causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	14 días
Linfogranuloma venéreo	21 días
Profilaxis secundaria de la fiebre reumática en pacientes alérgicos a penicilina	Duración variable según valoración médica
Profilaxis postexposición a <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 días
Profilaxis postexposición a <i>Bordetella pertussis</i>	14 días

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración

Únicamente para administración oral.

Eritromicina 250 mg/ 5ml Suspensión oral puede ser administrado con o sin comida.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Cómo tomar Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, la pauta de administración y la duración del tratamiento prescrito por su médico.

Sólo para uso oral.

Pacientes con problemas del hígado o del riñón

Informe a su médico si tiene problemas renales o hepáticos, ya que su podría tener que modificar la dosis.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la persona y del tipo y la gravedad de la infección. Para ser eficaz, este antibiótico se debe usar con regularidad a las dosis prescritas y durante el tiempo que le indique su médico. No deje de tomar este medicamento, aunque se sienta mejor, la interrupción temprana de este tratamiento puede hacer que reaparezca la infección.

Si usa más Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL de la que debe:

Los síntomas habituales son náuseas, vómitos y diarreas.

Debe interrumpirse el tratamiento e instaurarse un tratamiento de soporte.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL: En caso de olvido de una dosis, tome otra tan pronto como sea posible. Luego continúe como se le ha indicado. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es importante que termine el ciclo de tratamiento indicado por su médico, aun cuando comience a sentirse mejor después de unos días. Si deja de tomar este medicamento antes de lo indicado por su médico, es posible que la infección no se haya curado del todo y los síntomas vuelvan a aparecer o incluso empeoren.

No deje de tomar este medicamento sin informar antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACION PRESCRIPTIVA

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Hipersensibilidad al principio activo eritromicina o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipersensibilidad a otros macrólidos, como los antibióticos azitromicina y claritromicina.
- Eritromicina está contraindicada en pacientes que estén tomando terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, ergotamina y dihidroergotamina (ver sección de interacciones).
- Eritromicina no debe usarse de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan principalmente en el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis (ver secciones de Interacciones y Reacciones adversas).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACION PRESCRIPTIVA

Advertencias y precauciones de empleo

Adminístrese con precaución en pacientes con lesión hepática o trastornos dispépticos, puede producir ictericia colestática.

Hidroxiclороquina o cloroquina: Considerar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir claritromicina u otros macrólidos a cualquier paciente que esté tomando hidroxiclороquina o cloroquina, debido al potencial de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (ver sección de Interacciones)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Prolongación del intervalo QT:

Durante el tratamiento con eritromicina se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y Torsade de pointes, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.
- Se ha descrito que eritromicina puede agravar la debilidad de pacientes con miastenia gravis.
- Se ha señalado la aparición de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal en pacientes gravemente enfermos que recibieron eritromicina concomitantemente con estatinas (ver sección de interacciones)
- Insuficiencia hepática:

Como eritromicina se excreta principalmente por el hígado, deben tomarse precauciones en pacientes con alteraciones de la función hepática. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Se ha informado en raras ocasiones de la aparición de disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, en pacientes a los que se administró eritromicina (ver sección de Reacciones Adversas)

- La resistencia a eritromicina de *S.pneumoniae* varía a lo largo de Europa. Se debe tener en cuenta la prevalencia de resistencia en *S.pneumoniae* a eritromicina antes de indicarlo para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.
- Eritromicina sólo debe utilizarse para tratar faringitis/amigdalitis o infecciones de piel y tejidos blandos en aquellos casos en los que no es posible utilizar betalactámicos por hipersensibilidad a los mismos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Infecciones no complicadas del tracto genito-urinario: la eritromicina no es el tratamiento de primera línea en uretritis no gonocócica ni en otras infecciones urogenitales en mujeres, excepto en caso de embarazo.
- Existen datos que sugieren que eritromicina no alcanza el feto en la concentración adecuada para prevenir la sífilis congénita. Los niños nacidos de mujeres tratadas durante el embarazo de sífilis temprana con eritromicina oral deben ser tratados con una pauta adecuada de penicilina.
- Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede variar su gravedad desde leve a potencialmente mortal (ver sección de Reacciones adversas). La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido relacionada con el uso de medicamentos antibacterianos, incluyendo la eritromicina, y puede producir desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con medicamentos antibacterianos altera la flora normal del colon, que puede producir un exceso de crecimiento de *Clostridium difficile*. La CDAD debe tenerse en cuenta en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. La historia clínica minuciosa es necesaria, ya que se ha comunicado CDAD hasta después de dos meses de la administración de medicamentos antibacterianos.

Como sucede con otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

El uso prolongado o repetido de eritromicina puede provocar un crecimiento excesivo de bacterias u hongos no sensibles. Si aparece sobreinfección, debe interrumpirse la administración de eritromicina e instaurar la terapia apropiada.

Existe el riesgo de desarrollar alteraciones en la visión tras la exposición a eritromicina. En algunos pacientes, una disfunción preexistente en el metabolismo mitocondrial por causas genéticas, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber o la atrofia óptica autosómica dominante podrían contribuir a su aparición.

Eritromicina interfiere con la determinación fluorométrica de catecolaminas urinarias.

Población pediátrica

Ha habido casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil en niños después de la terapia con eritromicina. En una cohorte de 157 recién nacidos que recibieron eritromicina para la profilaxis de la tos ferina, siete neonatos (5%) desarrollaron como síntomas vómitos no biliosos o irritabilidad con la alimentación y posteriormente se les diagnosticó IHPS,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



requiriendo piloromiotomía quirúrgica. Debido a que eritromicina puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en niños que están asociadas con mortalidad o morbilidad significativa (como tosferina o clamidia), es necesario evaluar el beneficio de la terapia con eritromicina frente al riesgo potencial del desarrollo de estenosis pilórica hipertrófica infantil. Los padres deben ser informados de la necesidad de ponerse en contacto con el médico si aparecen vómitos o irritabilidad con la alimentación. Ver sección de Propiedades Farmacodinámicas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarina sódica. Este medicamento contiene sorbitol. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedemas, asma, urticaria, y shock anafiláctico. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa - isomaltasa no deben tomar este medicamento.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL

No tome Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL

- Si es alérgico (hipersensible) a eritromicina estolato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, incluidos en la sección 6.
- Si es alérgico a algún antibiótico macrólido, tal como azitromicina y claritromicina que se emplean para tratar infecciones bacterianas respiratorias, de garganta o nasales.
- Si está tomando terfenadina o astemizol (antihistamínicos utilizados para tratar la alergia), cisaprida (utilizado para problemas del movimiento intestinal), pimozida (antipsicótico) y ergotamina o dihidroergotamina (utilizados para el tratamiento de las migrañas).
- Si está tomando medicamentos para reducir el colesterol, tal como simvastatina o lovastatina.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si sufre problemas cardíacos o problemas con la frecuencia cardíaca, como anomalías en el ECG (intervalo QT prolongado) o ralentización del latido cardíaco (bradicardia).
- Si sufre una degradación muscular anormal que puede producir problemas renales (rhabdomiolisis). La fiebre, las náuseas, los vómitos y el dolor muscular anormal son indicativos de daño muscular.
- Si tiene problemas hepáticos, informe a su médico para que pueda ajustar el tratamiento a su caso.
- Si está embarazada y le han confirmado que sufre una enfermedad de transmisión sexual denominada sífilis. En este caso, la eritromicina puede no ser eficaz para prevenir el contagio de esta infección al recién nacido. Deberá recibir tratamiento con un régimen adecuado de penicilina. Consulte a su médico antes de tomar eritromicina.
- Si sufre inflamación del colon de leve a grave (colitis pseudomembranosa).
- Si ha experimentado previamente deposiciones blandas frecuentes después del uso reciente de antibióticos.
- Si sufre o es probable que sufra pérdida de visión.
- Si sufre una enfermedad que se denomina miastenia gravis, que produce debilidad muscular.
- Si está a punto de someterse a pruebas analíticas. Este medicamento interfiere con los resultados de los análisis de orina.

El uso repetido o prolongado de eritromicina puede producir resistencia en bacterias u hongos. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento y adoptar las medidas adecuadas.

Si está tomando Eritromicina para tratar la neumonía, verifíquelo con su médico o farmacéutico, ya que Eritromicina no es el tratamiento de referencia por la frecuente resistencia del patógeno principal. En este caso solo se usará combinado con otros antibióticos.

Niños y adolescentes

Si está tratando a un niño pequeño y está irritable o vomita cuando come, contacte con su médico de inmediato.

Uso de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL con otros medicamentos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos sin receta.

Es especialmente importante que le informe si está tomando alguno de los medicamentos y tratamientos indicados a continuación.

La administración de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL puede aumentar el efecto de:

- Medicamentos para tratar la ansiedad (como las benzodiacepinas o el hexobarbital)
- Alcaloides ergóticos (medicamentos para tratar la migraña)
- Carbamazepina (medicamento para el tratamiento de las convulsiones epilépticas)
- Ciclosporina (medicamento para el tratamiento de enfermedades reumáticas y para prevenir el rechazo de trasplantes)
- Medicamentos para tratar alergias (como la terfenadina, el astemizol y la mizolastina)
- Medicamentos para infecciones producidas por hongos (como el fluconazol, el ketoconazol y el itraconazol)
- Medicamentos para reducir el nivel de lípidos en sangre (como la lovastatina y la simvastatina)
- Rifabutina (medicamento para el tratamiento de la tuberculosis)
- Acenocumarol (medicamento para tratar y prevenir los coágulos de sangre)
- Medicamentos para diluir la sangre (warfarina)
- Digoxina (medicamento para el tratamiento de problemas cardíacos)
- Omeprazol (medicamento para tratar el ardor de estómago y la indigestión)
- Tratamiento para reducir el reflujo (como la cisaprida)
- Pimozida (medicamento usado para tratar los problemas de conducta)
- Teofilina (medicamento para tratar el asma y otros problemas respiratorios como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC))

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Alfentanilo (medicamento que se emplea para anestesiarse al paciente antes de una intervención quirúrgica)
- Bromocriptina (medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson)
- Antiinflamatorios (como la metilprednisolona)
- Cilostazol (medicamento para tratar el dolor de las extremidades inferiores provocado por la mala circulación)
- Vinblastina (medicamento para el tratamiento del cáncer)
- Sildenafil (medicamento para tratar la disfunción eréctil)
- Tratamiento de trastornos de la frecuencia cardíaca o paludismo (como la quinidina)
- Colchicina (medicamento para tratar los problemas de las articulaciones, como la gota y la artritis)
- Zopiclona (medicamento para tratar los trastornos del sueño)

Los siguientes medicamentos podrían reducir el efecto de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL:

- Rifampicina (para el tratamiento de algunas infecciones),
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (tratamiento de las convulsiones)
- Hierba de San Juan (hierba medicinal para tratar la depresión)

La administración de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL puede disminuir el efecto de:

- Anticonceptivos (medicamentos usados para el control de la natalidad)
- Tratamiento anti-VIH llamados inhibidores de la proteasa
- Tratamiento para las infecciones (como la clindamicina, la lincomicina, el cloranfenicol, la estreptomina, las tetraciclinas, la colistina)

El uso de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL junto con bloqueantes de los canales de calcio, como verapamilo, puede provocar bajada de la tensión arterial, descenso del ritmo cardíaco o acidificación de la sangre.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL junto con cimetidina (medicamento utilizado para el tratamiento de úlceras) puede provocar un aumento en sangre de Eritromicina.

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o podrían tomar cualquier otro medicamento.

- Hidroxicloroquina o cloroquina (utilizadas para tratar enfermedades como la artritis reumatoide, o para tratar o prevenir la malaria): Tomar estos medicamentos al mismo tiempo que Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL puede aumentar la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios que afecten a su corazón y que puedan poner en peligro su vida.

Uso de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL con los alimentos y bebidas
Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL se puede administrar antes o después de las comidas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL solo podrá utilizarse durante el embarazo y la lactancia si su médico lo considera necesario y siguiendo sus recomendaciones.

Conducción y uso de máquinas

Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL tiene una influencia leve sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si experimenta síntomas como mareos o somnolencia, no conduzca ni use máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Eritromicina Suspensión 250 mg/5mL

Este medicamento contiene sacarosa; la sacarosa es un tipo de azúcar, si le han diagnosticado intolerancia a determinados tipos de azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Contiene también colorante amarillo N°5 FD&C como excipiente que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedemas, asma, urticaria, y shock anafiláctico.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



INFORMACION PRESCRIPTIVA

Comunes:

Gastrointestinales: Diarrea, pérdida de apetito, náusea, calambres estomacales, vómito.

Serios:

Cardiovasculares: Disritmia cardíaca, prolongación de intervalo QT, Torsades de Pointes, arritmia ventricular, taquicardia ventricular.

Dermatológicos: síndrome Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidermal debido a fármacos.

Gastrointestinales: colitis por *Clostridium difficile*, pancreatitis.

Hepáticos: hepatitis colestática, hepatitis.

Inmunológicos: anafilaxia Neurológicos: convulsiones Óticos: ototoxicidad Renales: nefritis intersticial

La lista de reacciones adversas que se muestra a continuación se presenta por clase de órgano y sistema, término MedDRA preferente, y frecuencia, utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida Muy rara	Alucinaciones Desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Muy raros	Epilepsia, crisis psicomotoras, mareos. Estado confusional**, vértigo**, convulsiones**
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Alteración de la visión (ver sección de Adv. y precauciones)
Trastornos del oído y el laberinto	Rara Muy raros Frecuencia no	Pérdida temporal de la audición*** Acúfenos Sordera

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	conocida	
Trastornos cardíacos	Raros	Prolongación del QT en el ECG y trastornos de la frecuencia cardíaca, incluyendo taquiarritmia ventricular, palpitaciones, Torsades de Pointes
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Rara Muy raras	Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior, diarrea Pancreatitis Estenosis pilórica hipertrófica infantil Colitis pseudomembranosa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Raros Frecuencia no conocida	Incremento de las enzimas hepáticas Hepatitis, función hepática anormal Colestasis hepática, ictericia, hepatomegalia, insuficiencia hepática, hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes Muy raros Frecuencia no conocida	Eritema Urticaria Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica Prurito, angioedema Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida Muy rara	Rabdomiolisis Miastenia gravis
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Dolor torácico, pirexia, molestias

*Se han comunicado casos aislados de pérdida de audición reversible, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o que toman dosis altas de eritromicina.

**Existen informes aislados de efectos adversos transitorios sobre el sistema nervioso central, que incluyen estado confusional, convulsiones y vértigo; aunque no se ha establecido una relación causa-efecto.

***Se ha producido pérdida de audición temporal, en particular en pacientes con insuficiencia renal

Población pediátrica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha informado de estenosis pilórica hipertrófica pediátrica en niños tras la administración de eritromicina (ver sección de Advertencias y precauciones). Si se produce esta patología se recomienda reducir la dosis (ver sección de Posología).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con un médico cuanto antes si experimenta una reacción cutánea grave: una erupción roja y escamosa con bultos bajo la piel y ampollas (pustulosis exantemática). La frecuencia de este efecto adverso se considera como no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Algunos efectos adversos pueden ser graves, si experimenta alguno de los siguientes, deje de tomar el medicamento y acuda a consulta médica de inmediato:

- Picor en la piel y sarpullido enrojecido
- Reacción alérgica grave con inflamación de la lengua, la garganta, la cara o los labios (angioedema)
- Sensación de aturdimiento o desmayo, estrechamiento de las vías respiratorias, que puede producir sibilancias o dificultades para respirar (reacción alérgica grave)
- Pérdida de audición, zumbidos en el oído o sensación de desequilibrio (ototoxicidad) en pacientes ancianos con enfermedad renal o hepática
- Latido cardíaco irregular (rápido o lento)
- Reacciones cutáneas graves, como aparición de ampollas en la piel, la boca, los labios, los ojos y los genitales (síntomas de una reacción alérgica rara denominada síndrome de Stevens-Johnson /necrosis epidérmica tóxica).
- Degradación muscular anormal que puede producir problemas renales (rabdomiolisis)
- Debilidad muscular y fatiga (miastenia gravis)
- Inflamación del riñón o incapacidad del riñón de funcionar adecuadamente (nefritis tubulointersticial)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si los análisis revelan un recuento bajo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- Si se le ha indicado que tiene el páncreas inflamado

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Falta de apetito

- Sensación de malestar (náuseas)
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Diarrea (deposiciones blandas frecuentes)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Cambios en los niveles de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Urticaria

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Ritmos cardíacos irregulares
- Latidos del corazón acelerados
- Inflamación del hígado
- Resultados anormales en las pruebas de la función hepática

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Aturdimiento/desmayos
- Convulsiones/ataques
- Estado confusional (estado de ánimo o mental anormal)
- Alteración temporal de la consciencia (crisis psicomotoras)
- Infección del intestino grueso (colon)
- Erupción cutánea (Eritema multiforme)
- Reacción en la piel

Frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles):

- Ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones)
- Incapacidad de ver adecuadamente
- Hipotensión
- Inflamación intestinal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cambios en los niveles de las enzimas hepáticas, incapacidad del hígado para funcionar adecuadamente (es posible que detecte amarilleamiento de la piel, orina oscura, deposiciones claras o picor en la piel)
- Pequeños vasos sanguíneos dejan pasar líquido a los tejidos, causando inflamación
- Picor
- Dolor en el pecho
- Fiebre
- Malestar

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes:

- Síntomas de empeoramiento de los vómitos, deshidratación y aumento del apetito (esto podría ser una señal de estenosis pilórica hipertrófica infantil)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Nuevas interacciones

INFORMACION PRESCRIPTIVA

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eritromicina es un inhibidor moderado del metabolismo mediado por el CYP3A4 y la P-glicoproteína.

El empleo de eritromicina en pacientes que estén tomando fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450, puede estar asociado a elevaciones en los niveles séricos de estos fármacos. Existen datos de este tipo de interacción de eritromicina con: benzodiacepinas (como midazolam y triazolam), derivados alcaloides de ergotamina (dihidroergotamina y ergotamina), antiepilépticos (carbamazepina, valproato y fenitoina), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), antihistaminicos H1 (terfenadina, astemizol y mizolastina), antifúngicos azólicos (tales como fluconazol, ketoconazol e itraconazol) rifabutina, acenocumarol, digoxina, omeprazol, teofilina, hexobarbital, alfentanilo, bromocriptina, metilprednisolona, cilostazol, vinblastina, sildenafil y quinidina. Deben monitorizarse estrechamente las concentraciones de los fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450 en pacientes a los que se administra

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eritromicina y ajustar la dosis si es necesario. Se debe tener especial cuidado con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma tales como antiarrítmicos clases IA y III (cisaprida y terfenadina) (ver sección de Advertencias y precauciones)

Inductores del CYP3A4: El metabolismo de eritromicina puede verse inducido por fármacos que inducen el CYP3A4 como son rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, lo que puede llevar a niveles subterapéuticos de eritromicina y a una disminución de su efecto. La inducción disminuye gradualmente dos semanas después de la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4. No se debe tomar eritromicina durante el tratamiento con inductores del CYP3A4 ni durante las dos primeras semanas tras la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: Se ha descrito que eritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa (ej: lovastatina y simvastatina). Se han dado casos de rhabdmiolisis en pacientes que toman estos fármacos concomitantemente (ver sección de Advertencias y precauciones)

Anticonceptivos: En casos aislados, algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de los anticonceptivos ya que interfieren en la hidrólisis bacteriana de esteroides conjugados en el intestino y por tanto en la reabsorción de esteroides no conjugados dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de los esteroides activos.

Antibióticos: Existe un antagonismo in vitro entre eritromicina y antibióticos beta-lactámicos (p.ej: penicilina, cefalosporina). Eritromicina antagoniza la acción de clindamicina, lincomicina y cloranfenicol así como de estreptomina, tetraciclinas y colistina.

Inhibidores de la proteasa: Se observó una inhibición de la descomposición de eritromicina (etilsuccinato) en el tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa.

Anticoagulantes orales: Se han descrito aumentos en la acción de los anticoagulantes cuando se usan de manera concomitante eritromicina (etilsuccinato) y anticoagulantes orales (p.ej: warfarina)

Antihistamínicos antagonistas de H1: Eritromicina altera de forma significativa el metabolismo de terfenadina, astemizol y pimizida cuando se toman conjuntamente. En raras ocasiones se observaron casos de alteraciones cardiovasculares graves que incluyeron paro cardíaco, Torsade de pointes y otras arritmias ventriculares (ver secciones de Contraindicaciones y de Reacciones adversas)

Ergotamina y derivados: Los datos de post- comercialización indican que la administración conjunta de eritromicina con ergotamina o dihidroergotamina ha estado asociada a la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central (ver sección de Contraindicaciones)

Triazolobenzodiazepinas (como triazolam y alprazolam) y benzodiazepinas relacionadas: se ha notificado que la eritromicina disminuye el aclaramiento de triazolam, midazolam y las benzodiazepinas relacionadas y, por tanto, puede aumentar los efectos farmacológicos de estas benzodiazepinas.

Cisaprida: Se han encontrado niveles elevados de cisaprida en pacientes que recibieron eritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que tomaron pimozida y claritromicina, otro antibiótico macrólido (ver secciones de Contraindicaciones y de Advertencias y precauciones).

Teofilina: El uso de eritromicina en pacientes que están recibiendo dosis altas de teofilina puede estar asociado a un aumento de los niveles de teofilina sérica y a una potencial toxicidad de teofilina; en este caso se deberá reducir la dosis de teofilina mientras el paciente esté recibiendo tratamiento concomitante con eritromicina. Datos publicados en la literatura científica sugieren que el uso de eritromicina con teofilina supone un descenso en los niveles plasmáticos de eritromicina pudiendo resultar en niveles subterapéuticos.

Colchicina: Existen datos post-comercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de eritromicina.

Bloqueantes de los canales de calcio: Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes en tratamiento con verapamilo y bloqueantes de los canales de calcio.

Cimetidina: La cimetidina puede inhibir el metabolismo de eritromicina dando lugar a un aumento de la concentración plasmática.

Zopiclona: Eritromicina disminuye el aclaramiento de zopiclona y por lo tanto puede aumentar los efectos farmacodinámicos de este fármaco.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita modificaciones de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, e interacciones para el producto de la referencia, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis usual: 30 a 50 mg/kg/día vía oral en dosis iguales divididas, para infecciones severas, la dosis puede ser doblada, de acuerdo a criterio médico. No exceder 4 g por día.

Posología

La dosis no varía según las indicaciones.

La posología se determina en función de la edad, el peso y la gravedad de la infección.

Adultos y niños mayores de 8 años: 1 ó 2 g/día divididos en 3 ó 4 tomas es la dosis habitual. Esta dosis puede aumentarse hasta 4 g por día, según la gravedad de la infección.

Población pediátrica

Niños de 2 a 8 años: La posología está determinada por la edad, el peso y la gravedad de la infección. La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 250 mg cuatro veces al día o 500 mg dos veces al día.

Niños menores de 2 años: La dosis habitual es de 30 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. Para infecciones más graves la dosis sería 50 mg/kg al día dividida en tres o cuatro tomas. La dosis habitual son 125 mg cuatro veces al día o 250 mg dos veces al día.

Para niños normalmente se recomienda el uso de suspensiones de Eritromicina (eritromicina etilsuccinato).

Pacientes de edad avanzada

Es posible que la farmacocinética de eritromicina en esta población se vea alterada. Normalmente no se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con alteración de la función renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (FG 10 ml / min)) deberán recibir un 50 - 75% de la dosis habitual recomendada, administrada con los intervalos de dosificación habitual. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

La vida media de la eritromicina puede alargarse en pacientes en anuria. Normalmente no se requiere ajuste de dosis en esta población.

Pacientes con alteración de la función hepática

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con insuficiencia hepática severa la eritromicina puede acumularse debido a una menor velocidad de eliminación.

Duración del tratamiento

Indicación	Duración del tratamiento
Faringitis/amigdalitis causada por <i>S. pyogenes</i> sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos	10 días
Neumonía adquirida en la comunidad leve	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos leve o moderada causada por <i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococci</i> grupo C y G o <i>S. aureus</i> meticilina sensibles sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento con betalactámicos	7 días
Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por <i>Corynebacterium minutissimum</i> (eritrasma)	14 días
Enterocolitis y diarrea grave causada por <i>Campylobacter jejuni</i>	5 días
Tos ferina	14 días
Difteria, como adyuvante a la antitoxina diftérica	10 días
Uretritis, cervicitis o proctitis no gonocócica cuando los antibióticos normalmente utilizados como primera línea para tratar estas infecciones no están recomendados	7 días
Conjuntivitis del neonato causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	14 días
Linfogranuloma venéreo	21 días
Profilaxis secundaria de la fiebre reumática en pacientes alérgicos a penicilina	Duración variable según valoración médica
Profilaxis postexposición a <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 días
Profilaxis postexposición a <i>Bordetella pertussis</i>	14 días

Forma de administración

Únicamente para administración oral.

Eritromicina 250 mg/ 5ml Suspensión oral puede ser administrado con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al medicamento.**
- **Hipersensibilidad al principio activo eritromicina o a cualquiera de sus excipientes.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Hipersensibilidad a otros macrólidos, como los antibióticos azitromicina y claritromicina.**
- **Eritromicina está contraindicada en pacientes que estén tomando terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, ergotamina y dihidroergotamina (ver sección de interacciones).**
- **Eritromicina no debe usarse de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan principalmente en el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis (ver secciones de Interacciones y Reacciones adversas).**

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones de empleo

Adminístrese con precaución en pacientes con lesión hepática o trastornos dispepticos, puede producir ictericia colestática.

Hidroxiclороquina o cloroquina: Considerar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir claritromicina u otros macrólidos a cualquier paciente que esté tomando hidroxiclороquina o cloroquina, debido al potencial de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (ver sección de Interacciones)

- **Prolongación del intervalo QT:**

Durante el tratamiento con eritromicina se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y Torsade de pointes, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- **que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.**
- **con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.**
- **con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se ha descrito que eritromicina puede agravar la debilidad de pacientes con miastenia gravis.
- Se ha señalado la aparición de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal en pacientes gravemente enfermos que recibieron eritromicina concomitantemente con estatinas (ver sección de interacciones)
- **Insuficiencia hepática:**

Como eritromicina se excreta principalmente por el hígado, deben tomarse precauciones en pacientes con alteraciones de la función hepática. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Se ha informado en raras ocasiones de la aparición de disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, en pacientes a los que se administró eritromicina (ver sección de Reacciones Adversas)

- La resistencia a eritromicina de *S.pneumoniae* varía a lo largo de Europa. Se debe tener en cuenta la prevalencia de resistencia en *S.pneumoniae* a eritromicina antes de indicarlo para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.
- Eritromicina sólo debe utilizarse para tratar faringitis/amigdalitis o infecciones de piel y tejidos blandos en aquellos casos en los que no es posible utilizar betalactámicos por hipersensibilidad a los mismos.
- Infecciones no complicadas del tracto genito-urinario: la eritromicina no es el tratamiento de primera línea en uretritis no gonocócica ni en otras infecciones urogenitales en mujeres, excepto en caso de embarazo.
- Existen datos que sugieren que eritromicina no alcanza el feto en la concentración adecuada para prevenir la sífilis congénita. Los niños nacidos de mujeres tratadas durante el embarazo de sífilis temprana con eritromicina oral, deben ser tratados con una pauta adecuada de penicilina.
- Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede variar su gravedad desde leve a potencialmente mortal (ver sección. de Reacciones adversas). La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) ha sido relacionada con el uso de medicamentos antibacterianos, incluyendo la eritromicina, y puede producir desde

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con medicamentos antibacterianos altera la flora normal del colon, que puede producir un exceso de crecimiento de *Clostridium difficile*. La CDAD debe tenerse en cuenta en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. La historia clínica minuciosa es necesaria, ya que se ha comunicado CDAD hasta después de dos meses de la administración de medicamentos antibacterianos.

Como sucede con otros macrólidos, se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y se debe instaurar un tratamiento adecuado. Los médicos deben ser conscientes de que los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspenda el tratamiento sintomático.

El uso prolongado o repetido de eritromicina puede provocar un crecimiento excesivo de bacterias u hongos no sensibles. Si aparece sobreinfección, debe interrumpirse la administración de eritromicina e instaurar la terapia apropiada.

Existe el riesgo de desarrollar alteraciones en la visión tras la exposición a eritromicina. En algunos pacientes, una disfunción preexistente en el metabolismo mitocondrial por causas genéticas, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber o la atrofia óptica autosómica dominante podrían contribuir a su aparición.

Eritromicina interfiere con la determinación fluorométrica de catecolaminas urinarias.

Población pediátrica

Ha habido casos de estenosis pilórica hipertrófica infantil en niños después de la terapia con eritromicina. En una cohorte de 157 recién nacidos que recibieron eritromicina para la profilaxis de la tos ferina, siete neonatos (5%) desarrollaron como síntomas vómitos no biliosos o irritabilidad con la alimentación y posteriormente se les diagnosticó IHPS, requiriendo piloromiotomía quirúrgica. Debido a que eritromicina puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en niños que están asociadas con mortalidad o morbilidad significativa (como tosferina o clamidia), es necesario evaluar el beneficio de la terapia con eritromicina frente al riesgo potencial del desarrollo de estenosis pilórica hipertrófica infantil. Los padres deben ser informados de la necesidad de ponerse en contacto con el médico si aparecen vómitos o irritabilidad con la alimentación. Ver sección de Propiedades Farmacodinámicas.

Advertencias sobre excipientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene sacarina sódica. Este medicamento contiene sorbitol. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedemas, asma, urticaria, y shock anafiláctico. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa - isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Comunes:

Gastrointestinales: Diarrea, pérdida de apetito, náusea, calambres estomacales, vómito.

Serios:

Cardiovasculares: Disritmia cardíaca, prolongación de intervalo QT, Torsades de Pointes, arritmia ventricular, taquicardia ventricular.

Dermatológicos: síndrome Stevens- Johnson, necrólisis tóxica epidermal debido a fármacos.

Gastrointestinales: colitis por Clostridium difficile, pancreatitis.

Hepáticos: hepatitis colestática, hepatitis.

Inmunológicos: anafilaxia Neurológicos: convulsiones Óticos: ototoxicidad Renales: nefritis intersticial

La lista de reacciones adversas que se muestra a continuación se presenta por clase de órgano y sistema, término MedDRA preferente, y frecuencia, utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida Muy rara	Alucinaciones Desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Muy raros	Epilepsia, crisis psicomotoras, mareos. Estado confusional**, vértigo**, convulsiones**
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Alteración de la visión (ver sección de Adv. y precauciones)
Trastornos del oído y el laberinto	Rara Muy raros Frecuencia no	Pérdida temporal de la audición*** Acúfenos Sordera

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	conocida	
Trastornos cardíacos	Raros	Prolongación del QT en el ECG y trastornos de la frecuencia cardíaca, incluyendo taquiarritmia ventricular, palpitaciones, Torsades de Pointes
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Rara Muy raras	Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior, diarrea Pancreatitis Estenosis pilórica hipertrófica infantil Colitis pseudomembranosa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Raros Frecuencia no conocida	Incremento de las enzimas hepáticas Hepatitis, función hepática anormal Colestasis hepática, ictericia, hepatomegalia, insuficiencia hepática, hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes Muy raros Frecuencia no conocida	Eritema Urticaria Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica Prurito, angioedema Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida Muy rara	Rabdomiolisis Miastenia gravis
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Dolor torácico, pirexia, molestias

***Se han comunicado casos aislados de pérdida de audición reversible, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o que toman dosis altas de eritromicina.**

****Existen informes aislados de efectos adversos transitorios sobre el sistema nervioso central, que incluyen estado confusional, convulsiones y vértigo; aunque no se ha establecido una relación causa-efecto.**

*****Se ha producido pérdida de audición temporal, en particular en pacientes con insuficiencia renal**

Población pediátrica

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha informado de estenosis pilórica hipertrófica pediátrica en niños tras la administración de eritromicina (ver sección de Advertencias y precauciones). Si se produce esta patología se recomienda reducir la dosis (ver sección de Posología).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eritromicina es un inhibidor moderado del metabolismo mediado por el CYP3A4 y la P-glicoproteína.

El empleo de eritromicina en pacientes que estén tomando fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450, puede estar asociado a elevaciones en los niveles séricos de estos fármacos. Existen datos de este tipo de interacción de eritromicina con: benzodiacepinas (como midazolam y triazolam), derivados alcaloides de ergotamina (dihidroergotamina y ergotamina), antiepilépticos (carbamazepina, Valproato y fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol y mizolastina), antifúngicos azólicos (tales como fluconazol, ketoconazol e itraconazol) rifabutina, acenocumarol, digoxina, omeprazol, teofilina, hexobarbital, alfentanilo, bromocriptina, metilprednisolona, cilostazol, vinblastina, sildenafil y quinidina. Deben monitorizarse estrechamente las concentraciones de los fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450 en pacientes a los que se administra eritromicina y ajustar la dosis si es necesario. Se debe tener especial cuidado con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma tales como antiarrítmicos clases IA y III (cisaprida y terfenadina) (ver sección de Advertencias y precauciones)

Inductores del CYP3A4: El metabolismo de eritromicina puede verse inducido por fármacos que inducen el CYP3A4 como son rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan, lo que puede llevar a niveles subterapéuticos de eritromicina y a una disminución de su efecto. La inducción disminuye gradualmente dos semanas después de la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4. No se debe tomar eritromicina durante el tratamiento con inductores del CYP3A4 ni durante las dos primeras semanas tras la discontinuación del tratamiento con inductores del CYP3A4.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: Se ha descrito que eritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa (ej: lovastatina y simvastatina). Se han dado casos de rabdomiolisis en pacientes que toman estos fármacos concomitantemente (ver sección de Advertencias y precauciones)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticonceptivos: En casos aislados, algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de los anticonceptivos ya que interfieren en la hidrólisis bacteriana de esteroides conjugados en el intestino y por tanto en la reabsorción de esteroides no conjugados dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de los esteroides activos.

Antibióticos: Existe un antagonismo *in vitro* entre eritromicina y antibióticos beta-lactámicos (p.ej: penicilina, cefalosporina). Eritromicina antagoniza la acción de clindamicina, lincomicina y cloranfenicol así como de estreptomicina, tetraciclinas y colistina.

Inhibidores de la proteasa: Se observó una inhibición de la descomposición de eritromicina (etilsuccinato) en el tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa.

Anticoagulantes orales: Se han descrito aumentos en la acción de los anticoagulantes cuando se usan de manera concomitante eritromicina (etilsuccinato) y anticoagulantes orales (p.ej: warfarina)

Antihistamínicos antagonistas de H1: Eritromicina altera de forma significativa el metabolismo de terfenadina, astemizol y pimizida cuando se toman conjuntamente. En raras ocasiones se observaron casos de alteraciones cardiovasculares graves que incluyeron paro cardíaco, Torsade de pointes y otras arritmias ventriculares (ver secciones de Contraindicaciones y de Reacciones adversas)

Ergotamina y derivados: Los datos de post- comercialización indican que la administración conjunta de eritromicina con ergotamina o dihidroergotamina ha estado asociada a la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central (ver sección de Contraindicaciones)

Triazolobenzodiazepinas (como triazolam y alprazolam) y benzodiazepinas relacionadas: se ha notificado que la eritromicina disminuye el aclaramiento de triazolam, midazolam y las benzodiazepinas relacionadas y, por tanto, puede aumentar los efectos farmacológicos de estas benzodiazepinas.

Cisaprida: Se han encontrado niveles elevados de cisaprida en pacientes que recibieron eritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que tomaron pimizida y claritromicina, otro antibiótico macrólido (ver secciones de Contraindicaciones y de Advertencias y precauciones).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Teofilina: El uso de eritromicina en pacientes que están recibiendo dosis altas de teofilina puede estar asociado a un aumento de los niveles de teofilina sérica y a una potencial toxicidad de teofilina; en este caso se deberá reducir la dosis de teofilina mientras el paciente esté recibiendo tratamiento concomitante con eritromicina. Datos publicados en la literatura científica sugieren que el uso de eritromicina con teofilina supone un descenso en los niveles plasmáticos de eritromicina pudiendo resultar en niveles subterapéuticos.

Colchicina: Existen datos post-comercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de eritromicina.

Bloqueantes de los canales de calcio: Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes en tratamiento con verapamilo y bloqueantes de los canales de calcio.

Cimetidina: La cimetidina puede inhibir el metabolismo de eritromicina dando lugar a un aumento de la concentración plasmática.

Zopiclona: Eritromicina disminuye el aclaramiento de zopiclona y por lo tanto puede aumentar los efectos farmacodinámicos de este fármaco.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_ERITROMICINA_SUSP ORAL_250MG-5ML_PIL_L. Fecha de revisión 24 de Agosto de 2022 y información para prescribir versión CO_ERITROMICINA_SUSP ORAL_250MG-5ML_PI_L. Fecha de revisión 24 de Agosto de 2022 allegados mediante radicado No. 20221202194.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

**3.1.9.28 KIENDRA® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS
KIENDRA® 0.25 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20195524 / 20195560
Radicado : 20221202891 / 20221202810
Fecha : 08/09/2022
Interesado : NOVARITS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene fumarato de siponimod 2,224 mg equivalente a 2 mg de siponimod
- Cada tableta recubierta contiene fumarato de siponimod 0,278 mg equivalente a 0,25 mg de siponimod

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (emsp) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
 - pacientes con genotipo cyp2c9*3*3.
 - pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (im), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (ait), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase iii/iv de la new york heart association.
 - pacientes con bloqueo auriculoventricular (av) de segundo grado tipo mobitz ii o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y Advertencias: se debe evaluar periódicamente la conveniencia de continuar o no con el tratamiento con base en la respuesta clínica del paciente, evaluada mediante escala expandida del estado de discapacidad (edss).

la eficacia y seguridad de siponimod no han sido estudiada en pacientes con puntaje menor de 3 o mayor de 6.5 en la escala expandida del estado de discapacidad (edss).

infecciones

un efecto farmacodinámico fundamental de kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

los efectos de kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

antes de instaurar el tratamiento con kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

en los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

hay que pedir a los pacientes en tratamiento con kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con kiendra si el paciente contrae una infección grave.

en la fase de prolongación del estudio a2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (mc) con kiendra. Se han descrito casos de mc con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (s1p). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de mc, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con kiendra hasta haber descartado la mc. En caso de diagnóstico de mc, debe instaurarse el tratamiento pertinente. aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) con kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de Imp con otro modulador del receptor de la s1p. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de rmn o síntomas que puedan indicar una Imp. Si se sospecha que el paciente padece Imp, debe suspenderse el tratamiento con kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [vzv] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el vzv en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

edema macular

En el estudio clínico de fase iii se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (a2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha evaluado la continuación del tratamiento con kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de kiendra el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

el inicio del tratamiento con kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (av) de primer grado (intervalo pr prolongado en el electrocardiograma [ecg]). Al inicio del tratamiento con kiendra se han observado bloqueos av de segundo grado, por lo general de tipo mobitz i (wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

el inicio del tratamiento con kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

como medida de precaución, los pacientes con:

- o bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),

- o bloqueo av de primer o segundo grado (tipo mobitz i),

- o o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado,

deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda efectuar un ecg antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ecg realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo av nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

debido al riesgo de arritmias graves, kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

el uso de kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

un estudio minucioso del intervalo qt no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del qt por parte de kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo qt. El inicio del tratamiento con kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo qt durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del qt (qt > 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el qt. Si se piensa en la posibilidad de administrar kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo qt o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase ia (p. Ej., quinidina o procainamida) o de clase iii (p. Ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases ia y iii se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

se tiene escasa experiencia con el uso de kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. Ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



si se piensa en la posibilidad de administrar kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. recién entonces se puede iniciar el tratamiento con kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio a2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (alt) o de aspartato-transaminasa (ast) que triplicaban el límite superior de la normalidad (lsn) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (pfh) durante el tratamiento con kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas.

En el estudio a2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



melanoma, en pacientes tratados con kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la s1p.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación uv-b ni fotoquimioterapia puva (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas a).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio a2304 de pacientes con emsp se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmhg de la tensión sistólica y de 1,2 mmhg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la s1p. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (rm).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con kiendra es necesario determinar el genotipo de cyp2c9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen cyp2c9. La administración de kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo cyp2c9*3 está contraindicada (el genotipo cyp2c9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas). El uso de kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de mantenimiento recomendada de kiendra en los pacientes con genotipo cyp2c9*2*3 o cyp2c9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la slp . Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con emsp en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión NPI 2022-PSB/GLC-1289-s del 14 de julio de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión NPI 2022-PSB/GLC-1289-s del 14 de julio de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta, versión NSS 2022-PSB/GLC-1289-s v2.3 del 14 de julio de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Selección de pacientes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Farmacogenómica y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2, y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg* diarios de Kiendra a partir del día 6.

*La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3. Véase la información a continuación.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Farmacogenómica y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Nuevas precauciones y advertencias

Se debe evaluar periódicamente la conveniencia de continuar o no con el tratamiento con base en la respuesta clínica del paciente, evaluada mediante Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

La eficacia y seguridad de Siponimod no han sido estudiada en pacientes con puntaje menor de 3 o mayor de 6.5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Infecciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período (véase a continuación: Retirada del tratamiento con Kiendra).

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el virus de la varicela-zóster (VZV). Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus (véase el subapartado Vacunas).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia (véase el apartado INTERACCIONES).

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado INTERACCIONES).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Las vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento con Kiendra debe basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada paciente (véanse «Interrupción del tratamiento» más adelante y el apartado INTERACCIONES).

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en pacientes con prolongación significativa del QT ($QT_c > 500$ ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es > 50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea > 50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento (véanse el epígrafe «Recomendaciones para el inicio del tratamiento» y el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina- transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) fue del 1,1% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,3% en los que recibieron placebo. En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma en los pacientes tratados con Kiendra y en los que recibieron placebo (0,2%). No obstante, se han notificado casos adicionales de CBC y CCE en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Retirada del tratamiento

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)—. En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,1	1,3	Frecuente
Carcinoma de células escamosas**	0,2	0,2	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
*Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%). Se han notificado casos de infección herpética con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el VZV (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han notificado casos de meningitis criptocócica con Kiendra (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo de la ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de -0,1 l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Recomendaciones para el inicio del tratamiento).

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Recomendaciones para el inicio del tratamiento). Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Los posibles efectos del siponimod sobre la respuesta inmunitaria o inmunogenia de determinadas vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos se investigaron en un estudio específico con dos vacunas representativas, una vacuna VP23 (vacuna independiente de los linfocitos T) y una vacuna antigripal tetravalente

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(vacuna dependiente de los linfocitos T). El estudio mostró que el tratamiento concomitante con Kiendra no menoscaba la eficacia de una vacuna VP23 y, por lo tanto, no es necesario pausar el tratamiento con Kiendra. La eficacia de la vacuna antigripal no se ve comprometida si se interrumpe el tratamiento con Kiendra 1 semana antes y hasta 4 semanas después de la vacunación. Una pausa más corta del tratamiento, de 10 días antes hasta 14 días después de la vacunación, y el tratamiento concomitante con Kiendra solo tuvo un impacto moderado en la eficacia de la vacuna antigripal, con tasas de respuesta del 15% al 30% más bajas que las obtenidas con el placebo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y CYP2C9*2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita modificaciones de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para el producto de la referencia, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Farmacogenómica y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2, y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg* diarios de Kiendra a partir del día 6.

*La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3. Véase la información a continuación.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Farmacogenómica y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

Nuevas precauciones y advertencias

Se debe evaluar periódicamente la conveniencia de continuar o no con el tratamiento con base en la respuesta clínica del paciente, evaluada mediante Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La eficacia y seguridad de Siponimod no han sido estudiada en pacientes con puntaje menor de 3 o mayor de 6.5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período (véase a continuación: Retirada del tratamiento con Kiendra).

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de infección herpética con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el virus de la varicela-zóster (VZV), Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus (véase el subapartado Vacunas).

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia (véase el apartado INTERACCIONES).

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado INTERACCIONES).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Las vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento con Kiendra debe basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada paciente (véanse «Interrupción del tratamiento» más adelante y el apartado INTERACCIONES).

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Kiendra se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Kiendra se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT ($QTc > 500$ ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Kiendra no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej., amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej., ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es > 50 l.p.m.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea > 50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento (véanse el epígrafe «Recomendaciones para el inicio del tratamiento» y el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina- transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) fue del 1,1% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,3% en los que recibieron placebo. En el

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudio A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma en los pacientes tratados con Kiendra y en los que recibieron placebo (0,2%). No obstante, se han notificado casos adicionales de CBC y CCE en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)—. En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Kiendra (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,1	1,3	Frecuente
Carcinoma de células escamosas**	0,2	0,2	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
*Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			
**Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%). Se han notificado casos de infección herpética con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el VZV (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de meningitis criptocócica con Kiendra (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo de la ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Convulsiones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámero.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Recomendaciones para el inicio del tratamiento).

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Recomendaciones para el inicio del tratamiento). Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótropo negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Los posibles efectos del siponimod sobre la respuesta inmunitaria o inmunogenia de determinadas vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos se investigaron en un estudio específico con dos vacunas representativas, una vacuna VP23 (vacuna independiente de los linfocitos T) y una vacuna antigripal tetravalente (vacuna dependiente de los linfocitos T). El estudio mostró que el tratamiento concomitante con Kiendra no menoscaba la eficacia de una vacuna VP23 y, por lo tanto, no es necesario pausar el tratamiento con Kiendra. La eficacia de la vacuna antigripal no se ve comprometida si se interrumpe el tratamiento con Kiendra 1 semana antes y hasta 4 semanas después de la vacunación. Una pausa más corta del tratamiento, de 10 días antes hasta 14 días después de la vacunación, y el tratamiento concomitante con Kiendra solo tuvo un impacto moderado en la eficacia de la vacuna antigripal, con tasas de respuesta del 15% al 30% más bajas que las obtenidas con el placebo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacogenómica).

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y CYP2C9*2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Kiendra.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión NPI 2022-PSB/GLC-1289-s del 14 de julio de 2022 y la información para prescribir versión NPI 2022-PSB/GLC-1289-s del 14 de julio de 2022 allegado mediante radicado inicial.

3.1.9.29 HIDROXICINA 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19907962
Radicado : 20221213190
Fecha : 15/09/2022
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de hidroxicina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Antihistamínico, sedante, hipnótico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Administración concomitante con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, en embarazo y lactancia.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática.

Puede producir somnolencia, por lo tanto, debe evitarse actividades que requieran ánimo vigilante, no conducir vehículos ni operar maquinaria.

El uso de hidroxicina está contraindicado en pacientes con: prolongación del intervalo qt congénito o adquirido; factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo qt (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokalemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo qt del electrocardiograma o torsade de pointes).

Advertencias:

No se recomienda utilizar hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg; se debe administrar hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.

Las dosis máximas diarias no deben superar: en adultos: 100 mg/día; en niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día; se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Precauciones:

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_HIDROXICINA_TAB_25mg_PIL_L Fecha de revisión 06 de septiembre de 2022 CCDS V1
- Información para prescribir versión CO_HIDROXICINA_TAB_25mg_PI_L Fecha de revisión 06 de septiembre de 2022 CCDS V1

Nueva dosificación

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso oral.

Administrar la menor dosis de hidroxicina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Adultos

Síntomas menores de ansiedad: la dosis media es de 50 a 100 mg diarios.

Urticaria: la dosis media es de 50 a 100 mg diarios. Premedicación para la anestesia general: 100 mg. En adultos, la dosis máxima diaria es de 100 mg.

Sedante:

Administrar 50-100 mg/día en 3 tomas de 12,5-25 mg, 12,5-25 mg y 25-50 mg.

Antihistamínico:

Empezar con una dosis de 25 mg por la noche, seguida en caso necesario por dosis de hasta 25 mg 3 o 4 veces al día.

Hipnótico

Administrar dosis de 50 a 100 mg/día en 1 o 2 tomas: una única toma 1 hora antes de la operación, la cual puede ir precedida por 1 toma la noche antes de la anestesia. En adultos, la dosis máxima diaria es 100 mg por día.

Poblaciones especiales

La dosis se adaptará dentro del rango de dosis recomendado de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Pacientes pediátricos: En niños de 6 a 15 años, la dosis recomendada es de 1 mg/Kg/día. Esta dosis puede reducirse a la mitad cuando sólo se desea un efecto temporal. En niños de hasta 40 kg de peso, la dosis máxima es de 2 mg/kg/día.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada se aconseja empezar con la mitad de la dosis recomendada debido a su acción prolongada. La dosis máxima es 50 mg/día.

Deterioro hepático: Se recomienda disminuir la posología a la mitad.

Deterioro renal: Se recomienda disminuir la posología a la mitad.
Nuevas contraindicaciones

El uso de hidroxicina está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los componentes, a cualquiera de sus metabolitos, a otros derivados de la piperazina, a la aminofilina o a la etilendiamina.
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Riesgo de retención urinaria relacionado con los trastornos uretro-prostáticos.
- Pacientes que sufren de porfiria.
- Prolongación del Intervalo QT congénito o adquirido,
- Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del Intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes),

Embarazo y lactancia. Administración concomitante con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central.

Nuevas precauciones o advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática. No se recomienda utilizar Hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

Efectos cardiovasculares: La hidroxicina se ha asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes en pacientes que tomaban hidroxicina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, anomalías electrolíticas y tratamientos concomitantes que pueden haber contribuido a ello. La hidroxicina debe utilizarse a la menor dosis efectiva y durante la menor duración posible del tratamiento. El tratamiento con hidroxicina debe interrumpirse si aparecen signos o síntomas que puedan asociarse a una arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultar inmediatamente a un médico. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de comunicar rápidamente cualquier síntoma cardíaco.

Pacientes de edad avanzada: La hidroxicina no se recomienda en pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la eliminación de la hidroxicina en esta población en comparación con los adultos y al mayor riesgo de efectos indeseables (por ejemplo, efectos anticolinérgicos).

Este medicamento contiene lactosa: No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Este medicamento debe utilizarse con precaución: En caso de insuficiencia hepática y/o renal grave, debido al riesgo de acumulación.

Además, no se aconseja administrar hidroxicina a pacientes con trastornos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cognitivos o síndrome confusional, debido al riesgo de agravamiento relacionado con las propiedades farmacodinámicas del producto.

Debido a sus potenciales efectos anticolinérgicos, la hidroxicina debe utilizarse con precaución en pacientes que sufran glaucoma, retención urinaria, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días (7 días en pacientes de edad avanzada) antes de realizar una prueba de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar cualquier efecto sobre el resultado de la prueba.

Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

Puede producir somnolencia, por lo tanto, debe evitarse actividades que requieran ánimo vigilante, no conducir vehículos ni operar maquinaria.

Nuevas Reacciones Adversas

Cuando aplica, se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raro $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy raro $< 0,01\%$; Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Los efectos indeseables de la hidroxicina están relacionados principalmente con su acción sobre el sistema nervioso central, sus efectos anticolinérgicos y las reacciones de hipersensibilidad que puede provocar.

Los efectos indeseables reportados de la hidroxicina incluyen:

Trastornos de la piel: Eritema, prurito, eczema; muy raramente: erupción medicamentosa fija, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, toxidermia bullosa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y/o el síndrome de Lyell.

Trastornos del sistema inmunitario: Urticaria, más raramente broncoespasmo, edema de Quincke, reacción anafilactoide.

Trastornos psiquiátricos: Confusión, más raramente excitación, alucinaciones, desorientación.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso: Raramente convulsiones, discinesia, temblores, mareos, insomnio.

Trastornos oculares: Trastornos de acomodación.

Trastornos cardíacos y vasculares: Taquicardia, hipotensión, no conocida: arritmias ventriculares (por ejemplo, torsade de pointes), prolongación del intervalo QT.

Trastornos hepatobiliares: Desconocido: hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas: transaminasas, fosfatasas alcalinas, gamma-GT y bilirrubina.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento.

Trastornos renales y urinarios: Retención de orina.

En investigaciones post comercialización: Desconocido: Aumento de peso.

En los estudios controlados con placebo, los acontecimientos adversos, independientemente de la imputabilidad, cuya frecuencia fue superior o igual al 1% durante el tratamiento oral con hidroxizina fueron los siguientes:

Eventos adversos	% de pacientes	
	Hidroxizina	Placebo
<i>Somnolencia</i>	13.7	2.7
<i>Dolor de cabeza</i>	1.6	1.9
<i>Fatiga</i>	1.364	0.63
<i>Boca seca</i>	1.22	0.63

Nuevas interacciones

Combinaciones contraindicadas: La coadministración de hidroxizina con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y/o inducir torsade de pointes, por ejemplo clase IA (por ejemplo quinidina, disopiramida) y clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) antiarrítmicos, algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol), algunos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram), algunos fármacos antipalúdicos (por ejemplo, mefloquina), algunos antibióticos (por ejemplo, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina), algunos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, prucalopride), algunos medicamentos contra el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib) y la metadona, aumentan el riesgo de arritmia cardíaca.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Combinaciones no recomendadas: Aumento del efecto sedante de los antihistamínicos H₁ con el alcohol. La disminución de la capacidad de alerta puede hacer que sea peligroso conducir y utilizar máquinas. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Combinaciones que requieren precauciones de uso: Medicamentos susceptibles de inducir bradicardia e hipopotasemia.

La hidroxicina es metabolizada por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por lo que puede esperarse un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se coadministra hidroxicina con medicamentos conocidos por ser potentes inhibidores de estas enzimas.

Combinaciones a tener en cuenta:

- Otros depresores del sistema nervioso central: Derivados de la morfina (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), benzodiazepinas; ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas; barbitúricos; hipnóticos; neurolépticos; antidepresivos sedantes; antihipertensivos de acción central; baclofeno; talidomida.

Aumento de la depresión central. La disminución de la capacidad de alerta puede hacer que sea peligroso conducir y utilizar máquinas.

- Atropina y otras sustancias atropínicas: Antidepresivos imipramínicos, agentes antiparkinsonianos, anticolinérgicos, agentes atropínicos antiespasmódicos, disopiramida, neurolépticos fenotiazínicos.

Adición de antimuscarínicos efectos indeseables como retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para el producto de la referencia. El interesado hace recomendaciones posológicas:

- **Síntomas menores de ansiedad:** la dosis media es de 50 a 100 mg diarios.
- **Urticaria:** la dosis media es de 50 a 100 mg diarios.
- **Premedicación para la anestesia general:** 100 mg. En adultos, la dosis máxima diaria es de 100 mg.
- **Hipnótico** Administrar dosis de 50 a 100 mg/día en 1 o 2 tomas: una única toma 1 hora antes de la operación, la cual puede ir precedida por 1 toma la noche antes de la anestesia. En adultos, la dosis máxima diaria es 100 mg por día.

La Sala recomienda requerir al interesado que allegue información clínica actualizada que soporte las indicaciones y régimen posológicos:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Síntomas menores de ansiedad:** la dosis media es de 50 a 100 mg diarios
- **Premedicación para la anestesia general:** 100 mg.
- **Hipnótico:** Administrar dosis de 50 a 100 mg/día en 1 o 2 tomas: una única toma 1 hora antes de la operación, la cual puede ir precedida por 1 toma la noche antes de la anestesia. En adultos, la dosis máxima diaria es 100 mg por día.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones de contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones con la siguiente información:

Nuevas contraindicaciones

El uso de hidroxicina está contraindicado en pacientes con:

- **Hipersensibilidad a los componentes, a cualquiera de sus metabolitos, a otros derivados de la piperazina, a la aminofilina o a la etilendiamina.**
- **Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado**
- **Riesgo de retención urinaria relacionado con los trastornos uretroprostáticos.**
- **Pacientes que sufren de porfiria.**
- **Prolongación del Intervalo QT congénito o adquirido,**
- **Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del Intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes),**

Embarazo y lactancia. Administración concomitante con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central.

Nuevas precauciones o advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática. No se recomienda utilizar Hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

Efectos cardiovasculares: La hidroxicina se ha asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de pointes en pacientes que tomaban hidroxicina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, anomalías electrolíticas y tratamientos concomitantes que pueden haber contribuido a ello.

La hidroxicina debe utilizarse a la menor dosis efectiva y durante la menor duración posible del tratamiento. El tratamiento con hidroxicina debe interrumpirse si aparecen signos o síntomas que puedan asociarse a una arritmia cardíaca, y los pacientes deben consultar inmediatamente a un médico. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de comunicar rápidamente cualquier síntoma cardíaco.

Pacientes de edad avanzada: La hidroxicina no se recomienda en pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la eliminación de la hidroxicina en esta población en comparación con los adultos y al mayor riesgo de efectos indeseables (por ejemplo, efectos anticolinérgicos).

Este medicamento contiene lactosa: No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Este medicamento debe utilizarse con precaución: En caso de insuficiencia hepática y/o renal grave, debido al riesgo de acumulación.

Además, no se aconseja administrar hidroxicina a pacientes con trastornos cognitivos o síndrome confusional, debido al riesgo de agravamiento relacionado con las propiedades farmacodinámicas del producto.

Debido a sus potenciales efectos anticolinérgicos, la hidroxicina debe utilizarse con precaución en pacientes que sufran glaucoma, retención urinaria, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días (7 días en pacientes de edad avanzada) antes de realizar una prueba de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar cualquier efecto sobre el resultado de la prueba.

Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

Puede producir somnolencia, por lo tanto, debe evitarse actividades que requieran ánimo vigilante, no conducir vehículos ni operar maquinaria.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando aplica, se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raro $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy raro $< 0,01\%$; Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Los efectos indeseables de la hidroxicina están relacionados principalmente con su acción sobre el sistema nervioso central, sus efectos anticolinérgicos y las reacciones de hipersensibilidad que puede provocar.

Los efectos indeseables reportados de la hidroxicina incluyen:

Trastornos de la piel: Eritema, prurito, eczema; muy raramente: erupción medicamentosa fija, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, toxidermia bullosa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y/o el síndrome de Lyell.

Trastornos del sistema inmunitario: Urticaria, más raramente broncoespasmo, edema de Quincke, reacción anafilactoide.

Trastornos psiquiátricos: Confusión, más raramente excitación, alucinaciones, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso: Raramente convulsiones, discinesia, temblores, mareos, insomnio.

Trastornos oculares: Trastornos de acomodación.

Trastornos cardíacos y vasculares: Taquicardia, hipotensión, no conocida: arritmias ventriculares (por ejemplo, torsade de pointes), prolongación del intervalo QT.

Trastornos hepatobiliares: Desconocido: hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas: transaminasas, fosfatasas alcalinas, gamma-GT y bilirrubina.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento.

Trastornos renales y urinarios: Retención de orina.

En investigaciones post comercialización: Desconocido: Aumento de peso.

En los estudios controlados con placebo, los acontecimientos adversos, independientemente de la imputabilidad, cuya frecuencia fue superior o igual al 1% durante el tratamiento oral con hidroxizina fueron los siguientes:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos adversos	% de pacientes	
	Hidroxicina	Placebo
<i>Somnolencia</i>	13.7	2.7
<i>Dolor de cabeza</i>	1.6	1.9
<i>Fatiga</i>	1.364	0.63
<i>Boca seca</i>	1.22	0.63

Nuevas interacciones

Combinaciones contraindicadas: La coadministración de hidroxicina con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y/o inducir torsade de pointes, por ejemplo clase IA (por ejemplo quinidina, disopiramida) y clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) antiarrítmicos, algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol), algunos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram), algunos fármacos antipalúdicos (por ejemplo, mefloquina), algunos antibióticos (por ejemplo, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina), algunos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, prucalopride), algunos medicamentos contra el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib) y la metadona, aumentan el riesgo de arritmia cardíaca.

Combinaciones no recomendadas: Aumento del efecto sedante de los antihistamínicos H₁ con el alcohol. La disminución de la capacidad de alerta puede hacer que sea peligroso conducir y utilizar máquinas. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Combinaciones que requieren precauciones de uso: Medicamentos susceptibles de inducir bradicardia e hipopotasemia.

La hidroxicina es metabolizada por la alcohol deshidrogenasa y el CYP3A4/5, por lo que puede esperarse un aumento de la concentración de hidroxicina en sangre cuando se coadministra hidroxicina con medicamentos conocidos por ser potentes inhibidores de estas enzimas.

Combinaciones a tener en cuenta:

- **Otros depresores del sistema nervioso central:** Derivados de la morfina (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), benzodiazepinas; ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas; barbitúricos; hipnóticos; neurolépticos; antidepresivos sedantes; antihipertensivos de acción central; baclofeno; talidomida.

Aumento de la depresión central. La disminución de la capacidad de alerta puede hacer que sea peligroso conducir y utilizar máquinas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Atropina y otras sustancias atropínicas: Antidepresivos imipramínicos, agentes antiparkinsonianos, anticolinérgicos, agentes atropínicos antiespasmódicos, disopiramida, neurolépticos fenotiazínicos.**

Adición de antimuscarínicos efectos indeseables como retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CAPD/ DPCA 18

Expediente : 19980670
Radicado : 20181001213
Fecha : 04/01/2018
Interesado : FRESENIUS MEDICAL CARE COLOMBIA S.A/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:

Cada 1000 mL contienen: Glucosa monohidrato equivalente a Glucosa anhidra: 42.5g, Cloruro de sodio: 5.786g, Lactato de sodio: 3.925g, cloruro de calcio 2H₂O: 0.1838g y cloruro de magnesio 6H₂O: 0.1017g.

Forma farmacéutica: Solución estéril para diálisis peritoneal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de información farmacológica (contraindicaciones, advertencias, precauciones, entre otros). El producto fue aprobado mediante Acta de comisión revisora 35 del año 2007, numeral 2.8.6 pero no se ha conceptualizado nada acerca de su información farmacológica.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Glucosa Anhidra+ Cloruro De Sodio+ Lactato De Sodio+ Cloruro De Calcio + Cloruro De Magnesio, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 1000 mL contienen: Glucosa monohidrato equivalente a Glucosa anhidra: 42.5g, Cloruro de sodio: 5.786g, Lactato de sodio: 3.925g, cloruro de calcio 2H₂O: 0.1838g y cloruro de magnesio 6H₂O: 0.1017g.

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución estéril para diálisis peritoneal

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



INDICACIONES:

Solución para diálisis peritoneal indicada en insuficiencia renal crónica

CONTRAINDICACIONES

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

No debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- cirugía abdominal reciente o lesión, un historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal
- condiciones inflamatorias extensas de la piel abdominal (dermatitis).
- enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).
- peritonitis
- fístula abdominal interna o externa
- hernia umbilical, inguinal u otra hernia abdominal.
- tumores intra-abdominales
- íleo
- enfermedad pulmonar (especialmente neumonía).
- sepsis
- hiperlipidemia extrema
- en raros casos de uremia, que no pueden tratarse por diálisis peritoneal.
- caquexia y pérdida de peso severa, particularmente en los casos en que no está garantizada la ingesta adecuada de proteínas.
- pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal como indica el médico.

Si alguno de los trastornos descritos anteriormente se desarrolla durante el tratamiento con diálisis peritoneal, el médico deberá decidir cómo proceder.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CAPD/DPCA 18 sólo podrá administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo en:

- **pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarreas (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio)**
- **hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.**
- **hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.**
- **pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles de potasio sérico. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio junto con una orientación dietética.**

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deberían usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y para reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se produce una pérdida de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits deberá asegurarse una dieta o suplementación adecuada.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, lo que viene indicado primariamente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves la diálisis peritoneal debe detenerse e iniciar una hemodiálisis.

Se recomienda la monitorización regular de los siguientes parámetros:

- **peso corporal, para el reconocimiento inicial de hiperhidratación y deshidratación.**
- **sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato sérico, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.**
- **creatinina y urea séricas.**
- **azúcar sanguíneo**
- **parathormona y otros indicadores del metabolismo óseo.**
- **función renal residual con objeto de adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.**

CAPD/DPCA 18 contiene 42,5 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 127,5 g de glucosa (CAPD, 3000 ml) o hasta 212,5 g de glucosa (APD,

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



5000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

El aumento de la incidencia de hernias debe ser considerado en pacientes de edad avanzada antes de empezar el tratamiento de diálisis peritoneal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de CAPD/DPCA 18 en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales en términos de toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse CAPD/DPCA 18 durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con CAPD/DPCA 18.

Lactancia

Se desconoce si los principios activos/metabolitos de CAPD/DPCA 18 se excretan en la leche materna. No se recomienda la lactancia para mujeres sometidas a diálisis peritoneal

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CAPD/DPCA 18 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intraperitoneal

DOSIFICACIÓN:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

CAPD/DPCA 18 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración deberá ser especificado por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios para los pacientes individualmente.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si la función renal residual se ha perdido será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se usa una máquina para diálisis peritoneal cíclica intermitente o continua, se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es una terapia de larga duración implicando la administración repetida de soluciones individuales.

INTERACCIONES:

El uso de esta solución de diálisis peritoneal puede conducir a una pérdida de eficacia de otras medicaciones si éstas son dializables a través de la membrana peritoneal. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Una reducción diferente del nivel de potasio sérico puede incrementar la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la digital. Los niveles de potasio deben ser controlados muy estrechamente durante el tratamiento concurrente con digitálicos.

Se requiere especial atención y monitorización en el caso de hiperparatiroidismo. La terapia deberá comprender la administración de captadores de fosfatos que contengan calcio y/o vitamina D para asegurar un aporte de calcio enteral adecuado.

Usar agentes diuréticos puede ayudar a mantener la función renal residual, pero puede también resultar en desequilibrios de agua y electrolitos.

En pacientes diabéticos la dosis diaria de insulina o de medicamentos hipoglucémicos orales deberá ajustarse para tener en cuenta el incremento de la carga de glucosa.

REACCIONES ADVERSAS:

Las posibles reacciones adversas pueden ser resultado del tratamiento de diálisis peritoneal en sí mismo o pueden ser inducidas por la solución de diálisis.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia, usando la siguiente convención:

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

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



muy raras	<1/10.000
frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las potenciales reacciones adversas de la solución de diálisis peritoneal son:

Trastornos endocrinos

- Hiperparatiroidismo secundario con posibles alteraciones del metabolismo de los huesos (frecuencia no conocida).

Trastornos del metabolismo y nutrición

- Incremento de los niveles de azúcar en sangre (frecuentes)
- Incremento del peso corporal debido a la absorción continua de glucosa de la solución de diálisis peritoneal (frecuentes)
- Hiperlipidemia o deterioro de la hiperlipidemia preexistente (frecuentes)

Trastornos cardiacos y vasculares

- Hipotensión (poco frecuentes)
- Taquicardia (poco frecuentes)
- Hipertensión (poco frecuentes)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Disnea (poco frecuentes)

Trastornos renales y urinarios

- Alteraciones electrolíticas, ej. hipopotasemia (muy frecuentes)
- Hipocalcemia (poco frecuentes)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Mareo (poco frecuentes)
- Edema (poco frecuentes)
- Alteraciones en el equilibrio líquido (poco frecuentes) indicadas tanto por una disminución rápida (deshidratación) como por un aumento (sobrehidratación) del peso corporal. Pueden ocurrir deshidrataciones graves cuando se usan soluciones con mayor concentración de glucosa.

Potenciales efectos adversos del tratamiento

Infecciones e infestaciones

- Peritonitis (muy frecuentes), indicada por turbidez del dializado. Posteriormente, puede desarrollarse dolor abdominal, fiebre y malestar

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



general o, en muy raros casos, sepsis. El paciente deberá consultar inmediatamente al médico.

La bolsa con el dializado turbido deberá cerrarse con un cierre estéril y ser analizada para contaminación microbiana y recuento de células blancas.

- Infección de la piel en el lugar de salida o infección del túnel del catéter (muy frecuentes) indicada por enrojecimiento, hinchazón, dolor, supuración o costra en el lugar de salida del catéter. En caso de infección de la piel en el lugar de salida o infección del túnel del catéter deberá consultarse inmediatamente al médico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Disnea causada por diafragma elevado (frecuencia no conocida)

Trastornos gastrointestinales

- Hernia (muy frecuentes)
- Distensión abdominal y sensación de plenitud (frecuentes)
- Diarrea (poco frecuentes)
- Estreñimiento (poco frecuentes)
- Esclerosis peritoneal encapsulante (frecuencia no conocida)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

- Alteraciones de entrada y salida de la solución de diálisis (frecuentes)
- Dolor de hombro (frecuentes).

CONDICION DE VENTA: Con Formula Facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA 10.5.0.0 N10

3.1.13.2 CEFAGRAM® 500 MG TABLETAS

Expediente : 19932911
Radicado : 20181002093
Fecha : 05/01/2018
Interesado : Inversiones Comerfar Ltda / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de Cefradina

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aprobar el producto de referencia en sus actas, debido a que no se halló algún concepto respecto a su aceptación, sin embargo, el producto se encuentra en normas farmacológicas (4.1.1.1.N10). Por otro lado, también se solicita conceptuar y unificar la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y otras), para el producto en mención.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 500 mg de Cefradina

Cada tableta contiene 1000 mg de Cefradina

Cada cápsula contiene 500 mg de Cefradina

Cada mL de suspensión reconstituida contiene 50 mg de Cefradina

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

Cápsula

Polvo para reconstituir a suspensión oral

INDICACIONES

Está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones debido a organismos susceptibles:

- **Infecciones del tracto respiratorio.**
- **Otitis media.**
- **Infecciones dérmicas y de la estructura dérmica.**
- **Infecciones del tracto urinario.**

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Cefradina, a cualquier otra cefalosporina, a las penicilinas y/o carbapenemicos o a alguno de los componentes de la fórmula

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La cefradina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La diarrea asociada a *Clostridium difficile* puede ocurrir durante o después del tratamiento con Cefradina, por lo que esta situación debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la diarrea que aparece durante este tipo de terapia, sin embargo, se deben considerar otras posibles causas. El diagnóstico generalmente se realiza mediante estudios bacteriológicos apropiados, pero también se pueden usar exámenes endoscópicos apropiados para demostrar la existencia de colitis pseudomembranosa. Después del diagnóstico de colitis, se deben iniciar medidas terapéuticas: los casos leves generalmente responden a la interrupción de la terapia; en casos moderados a severos, se debe considerar la administración de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con un fármaco antibacteriano que sea clínicamente eficaz contra la colitis causada por *Clostridium difficile*, como la vancomicina o metronidazol. Los pacientes de edad avanzada pueden ser particularmente susceptibles a la pérdida de líquidos y en estos casos el tratamiento debe ser más agresivo.

Se debe evitar la administración de agentes antiperistálticos ya que pueden prolongar o exacerbar la colitis.

La cefradina no se considera segura en pacientes con porfiria aguda.

Antes de iniciar el tratamiento con cefradina, se debe realizar una investigación exhaustiva para determinar hipersensibilidad previa a Cefradina, otras cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos.

En caso de hipersensibilidad a la penicilina, se debe considerar la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas.

El uso prolongado de Cefradina puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles.

Debe administrarse con precaución en presencia de una función renal marcadamente alterada. Es necesario realizar estudios clínicos y de laboratorio detallados, ya que la dosis segura puede ser inferior a la dosis habitualmente recomendada.

Cuando existe insuficiencia renal, la administración de altas dosis de antibióticos β -lactámicos puede desencadenar convulsiones.

Cefradina puede generar falsos-positivos en los test utilizados para medir la glucosa en la orina, cuando se utilizan las soluciones de Benedict, Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido definitivamente la seguridad de la cefradina durante el embarazo.

Actualmente no existen estudios controlados adecuados que utilicen Cefradina en mujeres embarazadas; los estudios en animales no han mostrado daño fetal.

Cefradina no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario ya que atraviesa la placenta.

Lactancia

La cefradina se distribuye en la leche materna, por lo que debe administrarse con precaución a las mujeres que amamantan.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La cefradina no interfiere con la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos

Infecciones de las vías respiratorias (excluida la neumonía lobar) e infecciones de piel y tejidos blandos: la dosis habitual es de 500 mg cada 12 horas.

Neumonía lobar: la dosis habitual es de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas.

Infecciones del tracto urinario no complicadas: la dosis habitual es de 500 mg cada 12 horas.

Infecciones urinarias complicadas, incluida la prostatitis: la dosis es de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas.

Se pueden administrar dosis más altas (hasta 1 g cada 6 horas) en infecciones graves o crónicas.

Niños

La dosis habitual de cefradina en niños a partir de los 9 meses de edad es de 25 a 50 mg/kg/día administrados en dosis divididas en partes iguales cada 6 o 12 horas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la otitis media, la dosis recomendada de cefradina es de 75 a 100 mg/kg/día administrados en dosis divididas por igual cada 6 o 12 horas.

La dosis de cefradina a administrar a los niños no debe exceder los 4 g por día.

Sin embargo, cefradina en forma farmacéutica de cápsulas duras o tabletas no se recomienda para niños menores de 6 años, y se deben usar otras formas farmacéuticas.

No se recomienda la administración de cefradina a bebés prematuros y recién nacidos.

Pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis	Frecuencia
>20 ml/min	500 mg	Cada 6 horas
5-20ml/min	250 mg	Cada 6 horas
< 5ml/min	250 mg	Cada 12 horas

En adultos en hemodiálisis se recomienda una dosis de 250 mg de Cefradina al inicio de la hemodiálisis y dosis adicionales de 250 mg 12 horas y 36-48 horas después.

La modificación de la dosis en niños con insuficiencia renal debe ser proporcional al peso del niño y la gravedad de la infección.

El tratamiento debe continuarse hasta 48 a 72 horas después de la desaparición de los síntomas o evidencia de erradicación bacteriana.

En infecciones causadas por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, se debe continuar el tratamiento durante al menos 10 días para prevenir la posible aparición de fiebre reumática o glomerulonefritis.

Modo de administración

Cápsulas duras o tabletas de cefradina deben administrarse por vía oral independientemente de las comidas.

INTERACCIONES:

Otros agentes antibacterianos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los antibacterianos bacteriostáticos pueden interferir con la acción bactericida de las cefalosporinas en la infección aguda; otros agentes como los aminoglucósidos, la colistina, la polimixina B y la vancomicina pueden aumentar la posibilidad de nefrotoxicidad.

Diuréticos potentes ("diuréticos de asa", por ejemplo, furosemida y ácido etacrínico), aumentan la posibilidad de toxicidad renal.

Probenecid

Aumenta y prolonga los niveles sanguíneos de cefalosporinas mediante la inhibición competitiva de la secreción tubular, lo que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos indeseables de Cefradina normalmente se limitan a trastornos gastrointestinales y ocasionalmente a fenómenos de hipersensibilidad, que es más probable que ocurran en personas que han mostrado previamente hipersensibilidad o que tienen antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria.

Efectos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, candidiasis oral, colitis pseudomembranosa, glositis y acidez estomacal.

Efectos cutáneos y reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito, exantema, fiebre, dolor articular, edema, eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y anafilaxia.

Efectos hematológicos: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, agranulocitosis, anemia hemolítica y prueba de Coombs positiva.

Efectos hepáticos: Se han observado aumentos transitorios de ALT, AST y bilirrubina total sin evidencia de daño hepatocelular.

Efectos renales: aumento transitorio de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, disfunción renal y nefropatía tóxica.

Otros: Vaginitis causada por *Candida*, vértigo y dolor torácico.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.1.1.1.N10

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.13.3 COLESTIRAMINA 4 G GRANULOS

Expediente : 227601
Radicado : 20181061635
Fecha : 02/04/2018
Interesado : SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A / GRUPO DE REGISTROS
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE
FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:
Cada sobre contiene 4 g de Colestiramina

Forma farmacéutica: Granulado para reconstituir a suspensión oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Colestiramina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada sobre contiene 4 g de Colestiramina

FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo o Granulado para reconstituir a suspensión oral

INDICACIONES:

Hipolipemiente

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
Obstrucción biliar completa
Embarazo y lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se utiliza la colestiramina como terapia única no mejora la hipertrigliceridemia, pudiendo incluso elevar los triglicéridos en suero, por lo general de forma transitoria.

A dosis elevadas, la colestiramina puede interferir con la absorción normal de las grasas. También puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles de la dieta (A, D, E y K). Si se utiliza durante periodos prolongados se debe considerar la administración de suplementos de estas vitaminas, especialmente la vitamina K ya que su déficit puede dar lugar a hipoprotrombinemia.

Con administraciones durante periodos de tiempo prolongado se ha observado también una reducción del folato sérico o eritrocitario. En estos casos, deberá evaluarse la posibilidad de administrar suplementos de ácido fólico.

Debido al aumento del radical hidrocioruro, dosis elevadas de colestiramina podrían producir acidosis hiperclorémica en algunos pacientes.

El medicamento puede aumentar la excreción urinaria de calcio y, por tanto, y debido a la posible interferencia con la absorción de la Vitamina D puede aumentar el riesgo de osteoporosis.

Colestiramina puede inducir o agravar el estreñimiento preexistente o condiciones relacionadas como las hemorroides. En pacientes con estreñimiento deberá reducirse la dosis de colestiramina. En pacientes con enfermedad coronaria en los que deben evitarse esfuerzos en la defecación, la dosis deberá ajustarse adecuadamente para prevenir el estreñimiento. Para contrarrestar el estreñimiento se debe aumentar la ingesta de líquidos y de fibra dietética.

La colestiramina debe administrarse con precaución en pacientes con úlcera péptica activa o con historia previa de úlcera previa, ya que podría provocar una exacerbación.

Se recomienda realizar periódicamente controles séricos de colesterol y triglicéridos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de Colestiramina durante el embarazo y la lactancia.

Colestiramina no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia. Aunque las resinas de intercambio no se absorben sistémicamente, por lo que no es probable que causen daño al feto, al interferir con la absorción de vitaminas liposolubles podrían producirse efectos adversos en el feto o en el neonato.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

Colestiramina nunca debe tomarse como polvo seco, por el peligro de provocar un espasmo esofágico o distress respiratorio.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

En promedio: 1 sobre 3 veces al día.

En algunos casos, es probable que se exceda esta dosis si la aceptabilidad del tratamiento es satisfactoria. Si es necesario aumentar la dosis, debe hacerse gradualmente con la determinación periódica de los niveles de lípidos/lipoproteínas.

Las dosis de más de 24 g de colestiramina por día pueden interferir con la absorción normal de grasas.

Una tendencia a la disminución del colesterol en sangre debe aparecer en el primer mes de tratamiento. Los triglicéridos séricos deben evaluarse periódicamente para detectar cualquier cambio significativo.

INTERACCIONES:

Las resinas de intercambio iónico como colestiramina pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, pudiendo verse disminuida su actividad terapéutica. La circulación enterohepática puede estar disminuida. Existen datos clínicos de esta interacción de colestiramina con los siguientes medicamentos, para los que se recomienda administrarlos al menos 1 hora antes ó 4 a 6 horas después de la toma de colestiramina:

Amiodarona: disminución de los niveles plasmáticos (50%) de amiodarona.

Analgésicos (paracetamol): disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol.

Anticoagulantes (warfarina): aumento del efecto anticoagulante por disminución de la absorción de vitamina K con colestiramina, con riesgo de hemorragias y prolongación del tiempo de protrombina.

Antidepresivos (doxepina, imipramina): reducción de los niveles plasmáticos (23%) de imipramina. Pérdida del control terapéutico de la depresión.

Antidiabéticos (glipizida): disminución del 29% en el área bajo la curva de la sulfonilurea.

Barbitúricos: disminución de la absorción.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antiinflamatorios (diclofenaco, fenilbutazona, ibuprofeno): reducción de la biodisponibilidad en 62% y 26% y su concentración sérica máxima en un 75% y 34% respectivamente.

Antiinflamatorios tipo oxicam (meloxicam, piroxicam, tenoxicam): disminución de la semivida de eliminación en 35%, 40% y 52%, respectivamente.

Antimaláricos (cloroquina): disminución de la absorción (30%) de cloroquina.

Betabloqueantes (propanolol): disminución de los niveles plasmáticos máximos (56%) y del área bajo la curva (30%) de propanolol.

Cardiotónicos (digoxina y otros glucósidos): reducción de la vida media del cardiotónico en más del 50%.

Corticosteroides (hidrocortisona): disminución del área bajo la curva de hidrocortisona, con disminución de su efecto.

Diuréticos tiazídicos (furosemda, hidroclorotiazida): disminución de la biodisponibilidad del diurético y de su actividad terapéutica.

Estrógenos y progestágenos: disminución del efecto por reducción de la circulación enterohepática.

Estatinas (fluvastatina, pravastatina): posible reducción de los niveles plasmáticos de la estatina con el consiguiente riesgo de disminución de la actividad hipolipemiente, si bien, la práctica clínica parece indicar lo contrario. Se recomienda, no obstante, administrar la estatina una hora antes o cuatro horas después de la resina.

Loperamida: inhibición del efecto de la loperamida.

Metronidazol: disminución de la biodisponibilidad (21%) de metronidazol.

Micofenolato mofetilo: posible disminución de hasta un 40% en el AUC de micofenolato mofetilo.

Raloxifeno: disminución de la absorción en un 40%.

Sulindaco: disminución de la biodisponibilidad absoluta de sulindaco (78%) y de su metabolito (74%).

Tetraciclinas: disminución del área bajo la curva (56%) de la tetraciclina.

Hormonas tiroideas (levotiroxina, liotironina): inhibición del efecto tiroideo.

Ácido valproico: disminución del área bajo la curva (10%) y de las concentraciones plasmáticas máximas (48%) del antiepiléptico.

Acarbosa: Posible potenciación de los efectos de acarbosa con incremento del riesgo de hipoglucemia.

La colestiramina también disminuye la absorción de las vitaminas liposolubles A, D y K. Si se administra la colestiramina durante periodos prolongados, se deberá valorar la administración suplementaria de vitaminas liposolubles.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas gastrointestinales son las que aparecen con mayor frecuencia. La reacción adversa observada más frecuentemente es el estreñimiento. El estreñimiento, puede favorecer la aparición de fecaloma (impactación fecal) y puede agravar la sintomatología de hemorroides preexistentes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías de frecuencia asociadas con las siguientes reacciones adversas son cálculos aproximados. Para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para estimar su incidencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuencia no conocida: hipoprotrombinemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: apetito disminuido
Frecuencia no conocida: acidosis hiperclorémica, osteoporosis, secundaria a la disminución en la absorción de calcio y vitamina D.

Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: hemorragia.

El uso crónico de colestiramina puede asociarse a una mayor tendencia a la aparición de hemorragias debidas a hipoprotrombinemia secundaria a déficit de vitamina K por disminución de su absorción.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes: hiperclorhidria, dolor abdominal, diarrea, esteatorrea (a dosis altas), prurito lingual, prurito anal.
Raras: fecaloma.
Frecuencia no conocida: hemorroides.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: eritema.

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 8.2.4.0.N10

3.1.13.4 SILIMARINA 150 mg CAPSULAS

Expediente : 19982362
Radicado : 20181076393

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 19/04/2018
Interesado : Inversiones Comerfar Ltda/ Grupo de Registros Sanitarios de
Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición:
Cada cápsula dura contiene 150 mg de Silimarina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y otras), para el producto en mención

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo SILIMARINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada cápsula dura contiene 150 mg de Silimarina

FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsula dura

INDICACIONES:

Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La utilización del fármaco durante largos periodos de tiempo debe ser controlada por el médico.

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No obstante, dado que no se dispone de estudios en mujeres embarazadas, y debido a que los estudios de toxicidad reproductiva en animales no siempre permiten pronosticar una respuesta en

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



humanos, no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con silimarina.

Lactancia

Se desconoce si la silimarina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos

La dosis recomendada por vía oral es de 1 cápsula (150 mg) tres veces al día, después de las principales comidas.

El período de tratamiento se establece de 4 a 6 semanas y como dosis de mantenimiento 1 cápsula 2 veces al día, salvo distinto criterio médico.

Población pediátrica:

No hay datos disponibles en este grupo de edad.

Uso en ancianos

No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

INTERACCIONES:

No se han descrito hasta el momento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas	
Trastornos gastrointestinales		Gastralgias, diarreas			

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

8.2.7.0. N20

Finalmente, la Sala recomienda requerir al interesado del Radicado: 20181076393 para allegar información clínica, a la luz del estado del arte, especialmente en lo atinente a la indicación: *“Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada”*

3.1.13.5 PIRIDOXINA TABLETAS 50 MG

Expediente : 20057639
Radicado : 20181078722
Fecha : 23/04/2018
Interesado : LABORATORIOS ECAR S.A./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Piridoxina Clorhidrato
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PIRIDOXINA CLORHIDRATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 50 mg de Piridoxina Clorhidrato

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIONES:

Deficiencias de vitamina B6 (Piridoxina)

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a un médico. No exceda la dosis indicada.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de piridoxina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas.

Lactancia

La piridoxina se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia materna o interrumpir/abstenerse del tratamiento con piridoxina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado que la fertilidad masculina se ve afectada tras la administración de dosis altas de piridoxina. La relevancia de estos hallazgos para la fertilidad humana no está clara.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



DOSIFICACIÓN:

Adultos: 50 a 150 mg diarios en dosis divididas

Niños: No se recomienda esta presentación

Edad avanzada: Los requisitos de dosificación no presentan diferencias relacionadas con la edad.

INTERACCIONES:

Muchos medicamentos pueden alterar el metabolismo o la biodisponibilidad de la piridoxina, incluidos la isoniazida, la penicilamina y los anticonceptivos orales, que pueden aumentar los requisitos de piridoxina. El clorhidrato de piridoxina puede reducir el efecto de la levodopa, un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, a menos que también se administre un inhibidor de la dopa descarboxilasa.

REACCIONES ADVERSAS:

La administración a largo plazo de grandes dosis de piridoxina se asocia con el desarrollo de neuritis periférica grave.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 21.4.2.1. N10

3.1.13.6 FEMVULEN

Expediente : 19936182

Radicado : 20181084133

Fecha : 30/04/2018

Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada 1mL contiene enantato de estradiol 10,00 mg+ acetofenido de algestona 150,00 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y versión de inserto, para el producto en mención

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo enantato de estradiol + acetofenido de algestona, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 1 mL contiene enantato de estradiol 10,00 mg+ acetofenido de algestona 150,00 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIONES:

Anticonceptivo hormonal

CONTRAINDICACIONES:

El medicamento acetofenido de algestona + enantato de estradiol no debe usarse en mujeres que tengan las siguientes condiciones, según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) - Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de anticonceptivos combinados inyectables:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación del producto
- Embarazo o sospecha de embarazo;
- Lactancia
- Cáncer de mama actual o conocido o malignidad dependiente de hormonas sospechosa en la mama o el órgano genital;
- Dolores de cabeza intensos (recurrentes, incluida la migraña) con síntomas neurológicos focales
- Hipertensión severa (presión arterial (PA) > 180/110 mmHg)
- Enfermedad vascular
- Antecedentes actuales o pasados de tromboflebitis o trastorno tromboembólico (trombosis venosa profunda (TVP)), Embolia pulmonar (EP) o accidente cerebrovascular (ACV), TVP/EP establecida con tratamiento anticoagulante;
- Antecedentes actuales o pasados de cardiopatía isquémica (incluido el infarto de miocardio) o cardiopatía valvular complicada;
- Diabetes con nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular, o diabetes que dure más de 20 años;
- Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípidos positivos;
- Presencia o antecedentes de trastornos o enfermedades hepáticas, incluida cirrosis grave (descompensada), tumores hepáticos (malignos: hepatocarcinoma), hepatitis activa, ictericia colestásica del embarazo o ictericia con uso previo de anticonceptivos hormonales, incluido prurito intenso en el embarazo;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cirugía mayor con inmovilización prolongada;
- Sangrado uterino o vaginal anormal;
- Tabaquismo intenso (≥ 15 cigarrillos al día) y edad superior a 35 años

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Aunque el fármaco acetofenido de algestona + enantato de estradiol es altamente efectivo, la práctica y los estudios han demostrado que pueden presentarse casos de embarazo, ya que, como todos los métodos anticonceptivos, tampoco protege al 100% de las mujeres. La ocurrencia de estos casos de embarazo resulta de fallas del propio método anticonceptivo y/o de otros factores no relacionados con la medicación.

Se debe tener precaución si se administra acetofenida de algestona + enantato de estradiol en las siguientes situaciones:

- Antecedentes de hipertensión o presión arterial de 160-180 mmHg / 100-110 mmHg;
- Antecedentes familiares de enfermedad vascular;
- Hiperlipidemia conocida;
- Cirugía mayor sin inmovilización prolongada;
- Lactancia materna (6 semanas – 6 meses posparto);
- < 21 días posparto (sin amamantar);
- Antecedentes de cáncer de mama o antecedentes familiares de cáncer de mama;
- Uso de ciertos antibióticos, terapia antirretroviral o anticonvulsivantes;
- Tumores hepáticos (benignos: adenoma hepatocelular);
- Enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; los anticonceptivos hormonales combinados pueden empeorar esta afección);
- Síndrome urémico hemolítico (los anticonceptivos hormonales combinados pueden empeorar esta afección).

En tales casos, el uso del medicamento requiere un juicio clínico cuidadoso, teniendo en cuenta la gravedad de la afección y la disponibilidad, factibilidad y aceptabilidad de métodos anticonceptivos alternativos, así como hacer un seguimiento cuidadoso.

Evaluación médica

Antes de iniciar el uso de acetofenida de algestona + enantato de estradiol, así como anualmente durante su uso, se recomienda una evaluación médica y ginecológica minuciosa y completa, incluyendo una prueba de Papanicolaou.

Se debe evitar el uso del producto en adolescentes que aún no tienen ciclos menstruales regulares.

Trastornos vasculares

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha atribuido un mayor riesgo de infarto de miocardio al uso de anticonceptivos hormonales combinados. Este riesgo ocurre principalmente en fumadores o mujeres con otros factores de riesgo subyacentes de enfermedad arterial coronaria, como hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes.

Se ha demostrado que fumar en combinación con el uso de anticonceptivos hormonales combinados contribuye sustancialmente a la incidencia de infartos de miocardio en mujeres mayores de 30 años. Se ha demostrado que las tasas de mortalidad asociadas con enfermedades circulatorias aumentan sustancialmente en fumadoras de 35 años o más y no fumadoras de 40 años o más que usan anticonceptivos hormonales combinados.

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos cardiovasculares adversos. Se recomienda que las mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales de cualquier tipo no fumen.

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden exacerbar los efectos de factores de riesgo conocidos como la hipertensión, la diabetes, las hiperlipidemias, la edad y la obesidad.

En particular, se sabe que algunos progestágenos reducen las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y causan intolerancia a la glucosa, mientras que los estrógenos pueden crear un estado de hiperinsulinemia. Además, algunos progestágenos pueden elevar los niveles de LDL y dificultar el control de la hiperlipidemia. Además, las hiperlipidemias son un conocido factor de riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan la presión arterial. La incidencia de hipertensión aumenta con el aumento de las concentraciones de progestágenos. El acetofenido de algestone + enantato de estradiol está contraindicado en pacientes con hipertensión severa. Se debe recomendar a las mujeres con antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión o enfermedad renal que utilicen otro método anticonceptivo. Si las mujeres eligen usar anticonceptivos hormonales combinados, deben ser monitoreadas cuidadosamente y, si ocurre una elevación significativa de la presión arterial, se debe suspender el uso de acetofenida de algestona + enantato de estradiol. El acetofenido de algestona + enantato de estradiol debe usarse con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En cuanto a la tromboembolia, está bien establecido un mayor riesgo de enfermedades tromboembólicas y trombóticas asociadas con el uso de anticonceptivos hormonales combinados. Se ha informado un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas posoperatorias con el uso de anticonceptivos hormonales combinados. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que tienen condiciones predisponentes es aún mayor en comparación con mujeres sin tales condiciones médicas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si es posible, los anticonceptivos deben suspenderse al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía electiva de un tipo asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo y durante la inmovilización prolongada.

Dado que el período de posparto inmediato también se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo, los anticonceptivos hormonales combinados, como acetofenida de algestona + enantato de estradiol, no deben iniciarse antes de los 21 días posteriores al parto. El médico debe estar atento a las primeras manifestaciones de trastornos tromboticos (tromboflebitis, embolismo pulmonar, enfermedades cerebrovasculares y trombosis retiniana). Si alguna de estas manifestaciones ocurre o se sospecha que ocurra, no se debe volver a administrar acetofenida de algestona + enantato de estradiol.

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan los riesgos relativos y atribuibles de eventos cerebrovasculares (ictus trombotico y hemorrágico), aunque en general el riesgo es mayor entre las mujeres mayores (> 35 años) e hipertensas que también fuman. Se encontró que la hipertensión era un factor de riesgo tanto para los usuarios como para los no usuarios de ambos tipos de accidente cerebrovascular, mientras que fumar interactuaba para aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Carcinoma de los órganos reproductores y de las mamas

El riesgo de cáncer de mama puede aumentar ligeramente entre las usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados, y este exceso de riesgo disminuye con el tiempo después de la interrupción del producto. Además, los cánceres de mama diagnosticados en usuarias actuales o anteriores de anticonceptivos orales tienden a ser menos invasivos que en las no usuarias. El riesgo de cáncer de mama no aumenta con la duración del uso y no se encontró relación con la dosis o el tipo de esteroide. Las mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar anticonceptivos hormonales combinados porque el cáncer de mama es un tumor sensible a las hormonas.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con un mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical en algunas poblaciones de mujeres. Se ha asociado un aumento en las estimaciones de riesgo relativo para el cáncer de cuello uterino de células escamosas invasivo con el uso de medroxiprogesterona en mujeres que estuvieron expuestas inicialmente antes de los 35 años. A pesar de muchos estudios sobre la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama y de cuello uterino, no se ha establecido una relación de causa y efecto. No hay estudios a largo plazo realizados con acetofenida de algestona + enantato de estradiol para evaluar el riesgo de carcinoma de los órganos reproductivos.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sangrado vaginal inexplicable o irregularidades en el sangrado

La mayoría de las mujeres que usan anticonceptivos han cambiado los patrones de sangrado menstrual, incluida la amenorrea.

Los patrones de sangrado alterados incluyen sangrado frecuente, sangrado irregular, sangrado prolongado, sangrado poco frecuente y amenorrea. Si el sangrado anormal asociado con acetofenida de algestona + enantato de estradiol persiste o empeora, se debe instituir una investigación apropiada para descartar la posibilidad de patología orgánica, y se debe instituir el tratamiento adecuado si es necesario. En caso de amenorrea, se debe investigar y excluir la posibilidad de embarazo.

Lesiones oculares

Se han presentado informes de casos clínicos de trombosis retiniana asociados con el uso de anticonceptivos orales. La administración mensual del anticonceptivo acetofenido de algestona + enantato de estradiol debe suspenderse en caso de pérdida de visión parcial o total inexplicada, desencadenamiento de proptosis o diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Se deben tomar inmediatamente las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

Trastornos hepáticos

Enfermedades hepáticas (cirrosis grave (descompensada), hepatitis viral):

Las hormonas esteroides pueden metabolizarse de manera deficiente en pacientes con función hepática alterada. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de anticonceptivos hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido la causalidad de los anticonceptivos.

Tumores hepáticos (benignos: adenoma hepatocelular):

Los adenomas hepáticos benignos se asocian al uso de anticonceptivos orales, aunque la incidencia de tumores benignos es rara. La ruptura de adenomas hepáticos benignos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Efectos sobre la ovulación

El acetofenido de algestona + enantato de estradiol inhibe transitoriamente la ovulación y no provoca esterilidad a posteriori. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, al igual que con otros anticonceptivos hormonales, el ciclo ovulatorio natural puede verse interrumpido durante 2 a 3 meses después de suspender el tratamiento.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios sobre los efectos potenciales sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que pueden surgir efectos indeseables como mareos durante el tratamiento con acetofenida de algestona + enantato de estradiol. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si la paciente tiene mareos, se le debe recomendar que evite tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo.

El fármaco acetofenido de algestona + enantato de estradiol se clasifica en la categoría C de riesgo de embarazo.

Se sabe poco acerca de los efectos en el feto si este u otros anticonceptivos inyectables combinados se usan durante el embarazo; sin embargo, se desconocen los riesgos de la exposición fetal a otros anticonceptivos hormonales.

Aproximadamente 3 semanas después del parto, la coagulación de la sangre y la fibrinólisis se normalizan y se puede usar acetofenida de algestona + enantato de estradiol a partir de este período en mujeres que no están amamantando.

Después de un aborto espontáneo, se puede iniciar inmediatamente el tratamiento con acetofenida de algestona + enantato de estradiol.

Lactancia

El acetofenido + enantato de algestone está contraindicado durante la lactancia en las primeras 6 semanas después del parto.

En los primeros 6 meses después del parto, durante la lactancia, el uso de anticonceptivos combinados inyectables puede disminuir la cantidad y calidad de la leche materna y afectar así la salud del bebé. Además, algunos medicamentos anticonceptivos hormonales pasan al niño a través de la leche materna. Se han notificado algunos efectos adversos en niños, incluyendo coloración amarillenta de la piel (ictericia) y ginecomastia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de acetofenida + enantato de algestona durante la lactancia.

Fertilidad

El acetofenuro de algestona + enantato de estradiol no provoca esterilidad a posteriori.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento provoca malformaciones en el bebé durante el embarazo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular

DOSIFICACIÓN:

La dosis recomendada de acetofenida de algestona + enantato de estradiol es la administración de una ampolla entre el 7° y el 10° día (preferiblemente el octavo día) después del inicio de cada período menstrual. Cuente el primer día de sangrado menstrual como el día número 1.

El fármaco acetofenido de algestona + enantato de estradiol siempre debe administrarse por vía intramuscular profunda, preferiblemente en la región glútea, o alternativamente en el brazo (región deltoidea). Antes de la administración, se debe realizar una antisepsia del sitio de aplicación. La inyección debe ser administrada lentamente, siempre por un profesional calificado y capacitado.

Después de la administración, no masajee el sitio de aplicación y protéjalo con una compresa limpia para evitar cualquier pérdida de solución.

Estas instrucciones deben seguirse estrictamente para minimizar el fracaso anticonceptivo o la falta de eficacia.

Todo el contenido de la ampolla debe ser cuidadosamente aspirado en la jeringa e inyectado, evitando pérdidas.

INTERACCIONES:

Los medicamentos o hierbas medicinales que inducen ciertas enzimas, incluido el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos o aumentar el sangrado intermenstrual. Al igual que ocurre con los anticonceptivos hormonales en general, el uso concomitante de acetofenida de algestona + enantato de estradiol con rifampicina, rifabutina, griseofulvina y ritonavir (inhibidores de la proteasa potenciados) puede reducir la eficacia anticonceptiva del producto o provocar irregularidades menstruales. Algunos otros medicamentos o hierbas medicinales que pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales incluyen bosentán y productos que contienen hierba de San Juan.

El uso concomitante de anticonvulsivos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina y felbamato estimulan el metabolismo de los anticonceptivos esteroideos orales y, por lo tanto, también pueden reducir la eficacia anticonceptiva de acetofenida de algestona + enantato de estradiol. El topiramato también puede inducir el metabolismo de los anticonceptivos esteroideos, pero la interacción parece ser clínicamente irrelevante en dosis diarias de 200 mg o menos. Sin embargo, con el uso concomitante de lamotrigina, se produce una interacción inversa, en la que los anticonceptivos hormonales estimulan el metabolismo de lamotrigina y reducen sus concentraciones plasmáticas en un 40-65 % en el estado

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de equilibrio, lo que puede conducir a un empeoramiento del control de las convulsiones o signos de toxicidad cuando el anticonceptivo es interrumpido.

Los anticonceptivos hormonales pueden alterar la eficacia del tratamiento con antirretrovirales, antihipertensivos, hipnóticos, hipoglucemiantes, anticoagulantes y antidepresivos.

La coadministración de atorvastatina y ciertos anticonceptivos que contienen etinilestradiol aumenta los valores de AUC para estradiol en aproximadamente un 20%. Los inhibidores de CYP3A4, como itraconazol o ketoconazol, pueden aumentar las concentraciones de hormonas en plasma.

Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en la concentración plasmática de estrógeno y progestina en algunos casos de administración conjunta con inhibidores de la proteasa del VIH/VHC o con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Se han presentado informes de embarazo al tomar anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios farmacocinéticos clínicos no han demostrado efectos consistentes de los antibióticos sobre las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones muy frecuentes ($> 1/10$): dolor de cabeza, dolor abdominal superior, molestias en las mamas, menstruación irregular.

Reacciones comunes ($> 1/100$ y $< 1/10$): fluctuación de peso, nerviosismo, mareos, náuseas, vómitos, amenorrea, dismenorrea, hipomenorrea.

Reacciones poco frecuentes ($> 1/1000$ y $< 1/100$): hipernatremia, depresión, ictus, accidente isquémico transitorio, neuritis óptica, alteración de la visión, intolerancia a las lentes de contacto, alteración de la audición, trombosis arterial, embolia, hipertensión, tromboflebitis, trombosis venosa, miocardio infarto, ictus trombótico, ictus hemorrágico, cáncer de mama, carcinoma de cuello uterino, neoplasia hepática (benigna o maligna), acné, prurito, reacción cutánea, retención de líquidos, metrorragia, sofocos, reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, hemorragia, hematomas, eritema, calor, bulto, picazón, secreción o hinchazón) anormalidad en las pruebas hepáticas.

Reacción rara ($> 1/10.000$ y < 1.000): trastornos de la libido.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 9.1.2.0.N10

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acetofenido de algestona (DIHIDROXIPROGESTERONA ACETOFENIDO) + ESTRADIOL ENANTATO	SOLUCIÓN INYECTABLE	150 mg + 10 mg / Ampolla (1 mL)

3.1.13.7 COLCHICINA 0.5 mg TABLETAS

Expediente : 20055858
Radicado : 20181084338
Fecha : 30/04/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de
Fabricación Nacional / MEMPHIS PRODUCTS S.A

Composición: Cada tableta contiene 0,5 mg de colchicina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptualizar y unificar la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras), para el producto colchicina 0.5 mg tableta.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Colchicina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:
Cada tableta contiene 0.5 mg de colchicina

FORMA FARMACÉUTICA:
Tableta

INDICACIONES:
Antigotoso y uricosúrico

CONTRAINDICACIONES:

- Con inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) o inhibidores potentes de CYP3A4.
- En insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min).
- En caso de insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con discrasias sanguíneas existentes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluido.
- Embarazo.
- Trastornos gastrointestinales graves.
- Úlcera gástrica.
- Trastornos cardíacos.
- Alteraciones hematológicas, como discrasias sanguíneas.
- Durante los 14 días posteriores a la utilización de inhibidores del CYP3A4 y/o de la glicoproteína P

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La colchicina es potencialmente tóxica por lo que es importante no exceder la dosis prescrita por un médico especialista con los conocimientos y experiencia necesarios.

La colchicina tiene una ventana terapéutica estrecha. La administración debe interrumpirse si se presentan síntomas tóxicos como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Si los pacientes desarrollan signos o síntomas que podrían indicar una discrasia de células sanguíneas, como fiebre, estomatitis, dolor de garganta o sangrado prolongado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con colchicina y se debe realizar una investigación hematológica completa.

Se recomienda precaución en caso de:

- insuficiencia hepática o renal
- enfermedad cardiovascular
- desórdenes gastrointestinales
- pacientes de edad avanzada y debilitados
- pacientes con anomalías en los recuentos sanguíneos

La colchicina puede causar depresión grave de la médula ósea (agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia). El cambio en los recuentos sanguíneos puede ser gradual o muy repentino. La anemia aplásica en particular tiene una alta tasa de mortalidad. Los controles periódicos del hemograma son esenciales. Si se producen anomalías en la piel (petequias), se deben realizar hemogramas inmediatamente.

Los macrólidos, los inhibidores de CYP3A4, la ciclosporina, los inhibidores de la proteasa del VIH, los bloqueadores de los canales de calcio y las estatinas pueden

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



causar interacciones clínicamente significativas con la colchicina que pueden provocar toxicidad inducida por la colchicina.

La administración conjunta con inhibidores de la gp-P y/o inhibidores potentes de CYP3A4 aumentará la exposición a la colchicina, lo que puede provocar toxicidad inducida por la colchicina, incluidas muertes. Dicho uso concomitante está contraindicado.

El uso a largo plazo de colchicina puede estar asociado con la deficiencia de vitamina B12.

En caso de que la colchicina se utilice para el tratamiento de la gota aguda o para la profilaxis de un ataque de gota durante el inicio de la terapia reductora de urato se debe informar cuidadosamente a las pacientes sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre las medidas anticonceptivas eficaces que se deben seguir. Las pacientes femeninas deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante y al menos tres meses después de la terminación de la terapia con colchicina. Debido a las preocupaciones sobre un posible daño a los espermatozoides, los pacientes varones no deben engendrar un hijo durante y al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento con colchicina.

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

Toxicidad neuromuscular: Se ha informado toxicidad neuromuscular inducida por colchicina y rabdomiolisis con tratamiento crónico (p. ej., gota crónica). Los pacientes con disfunción renal y los pacientes geriátricos, incluso con funciones renales y hepáticas normales, tienen un mayor riesgo.

El uso concomitante de estatinas, incluidas atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina, así como gemfibrozil, fenofibrato, ácido fenofibrico o bezafibrato (todos asociados con miotoxicidad), o ciclosporina, con colchicina puede potenciar el desarrollo de miopatía. Una vez que se suspende la colchicina, los síntomas generalmente se resuelven dentro de una semana a varios meses.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Oral

DOSIFICACIÓN:

Ataque agudo de gota:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es 1 mg de colchicina (2 comprimido) al primer signo de ataque agudo de gota, seguido de 0,5 a 1 mg de colchicina (1 a 2 comprimidos) una o dos horas después de la primera dosis. No se debe administrar dosis superiores de 2 mg de colchicina en 24 horas. Dosis superiores a 2 mg al día no han demostrado mayor eficacia, pero sí un incremento de los efectos adversos. Esta pauta de dosificación puede ser administrada hasta un máximo de 4 días seguidos con una dosis total acumulada de 6 mg de colchicina en 4 días.

Si fuera necesario porque los dolores del ataque de gota persistieran, se podría repetir la pauta anteriormente descrita pero siempre después de al menos 3 días sin tratamiento, como “periodo de lavado”.

Si se presenta diarrea o vómitos, las tabletas de colchicina deben suspenderse inmediatamente, ya que pueden ser los primeros signos de intoxicación.

Tratamiento preventivo de ataques de gota durante la terapia inicial con alopurinol o uricosúricos:

0,5 – 1 mg al día (tomar por la noche).

Población pediátrica

La colchicina no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, la dosis es de 0,5 mg por día y debe controlarse cuidadosamente por los efectos adversos de la colchicina.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis es de 0,5 mg por día y debe controlarse cuidadosamente por los efectos adversos de la colchicina.

INTERACCIONES:

Las interacciones con otros fármacos están escasamente documentadas.

Dada la naturaleza de los efectos secundarios, se recomienda precaución con la administración concomitante de medicamentos que puedan afectar el hemograma o tener un efecto negativo sobre la función hepática y/o renal. Además, sustancias como la cimetidina y la tolbutamida pueden reducir el metabolismo de la colchicina y, por lo tanto, aumentar los niveles plasmáticos de colchicina.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La colchicina es un sustrato tanto para CYP3A4 como para la proteína de transporte P-gp. En presencia de inhibidores de CYP3A4 o P-gp, las concentraciones de colchicina en sangre pueden aumentar. Se ha notificado toxicidad, incluidos casos mortales, durante el uso concomitante de inhibidores como macrólidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina), ciclosporina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, antagonistas de los canales de calcio como verapamilo y diltiazem.

Se encuentra contraindicado con inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) o inhibidores potentes de CYP3A4.

El jugo de toronja puede aumentar los niveles plasmáticos de colchicina. Por lo tanto, el jugo de toronja no debe tomarse junto con la colchicina.

La malabsorción reversible de vitamina B12 puede ser inducida por una función alterada de la mucosa intestinal.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la combinación de colchicina con estatinas, fibratos, ciclosporina o digoxina.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han observado las siguientes reacciones adversas.

Las frecuencias se enumeran en una de las siguientes clasificaciones:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: depresión de la médula ósea con agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: neuritis periférica, neuropatía, rabdomiólisis.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema gastrointestinal

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Dosis elevadas pueden causar diarrea profusa y hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: toxicidad hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Frecuencia no conocida: alopecia, erupción.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: alteración renal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: miopatía y rabdomiólisis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: amenorrea, dismenorrea, oligospermia, azoospermia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: dolor faringolaríngeo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: deficiencia de vitamina B12

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 2.0.0.0.N10

3.1.13.8 VIFAZOLIN 0.1% SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 20053133
Radicado : 20181107804
Fecha : 30/05/2018

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : BIOCHEM FARMACEUTICA DE COLOMBIA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene 1 mg de nafazolina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala especializada de Medicamentos conceptuar sobre la información farmacológica presentada por el interesado.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **NAFAZOLINA CLORHIDRATO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada mL de solución oftálmica contiene 1 mg de nafazolina clorhidrato

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oftálmica

INDICACIONES:

Vasoconstrictor local, indicado en adultos por tiempo corto para el alivio temporal de la congestión, enrojecimiento e irritación oculares leves de origen irritativo y/o alérgico, causados por agentes externos como: humo del tabaco, polvo, contaminación, ambientes secos o cargados, luz solar, agua clorada o del mar.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes
- Uso en lactantes y niños
- 1er trimestre de embarazo
- glaucoma de ángulo cerrado
- Rinitis seca
- Queratoconjuntivitis seca

En el caso de enfermedades cardiovasculares graves (por ejemplo, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión), feocromocitoma y trastornos metabólicos (por ejemplo, hipertiroidismo, diabetes), así como en pacientes tratados con inhibidores

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la monoaminooxidasa y otros medicamentos que pueden aumentar la presión arterial.

Los pacientes con predisposición al aumento de la presión intraocular deben ser monitoreados regularmente durante el uso a largo plazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El uso de este medicamento puede acompañarse con un fenómeno de rebote, el cual consiste en que los síntomas pueden empeorar unos minutos después del alivio inicial o después de un uso prolongado.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años, por tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Adultos mayores: No existe información específica sobre la eficacia y seguridad de la nafazolina oftálmica en este grupo de pacientes, por tanto, se recomienda precaución en mayores de 65 años.

Nota para usuarios de lentes de contacto:

Como regla general, no se deben usar lentes de contacto con la enfermedad ocular presente.

Si el oftalmólogo permite el uso de lentes de contacto en casos excepcionales, se debe tener en cuenta que los lentes de contacto se quitan antes de la administración del medicamento y no se vuelven a colocar durante al menos 15 minutos después de la administración.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Está contraindicado en el primer trimestre. La nafazolina no debe usarse durante el resto del embarazo ya que no hay datos suficientes sobre los posibles efectos en el feto. No debe utilizarse durante la lactancia, ya que se desconoce si el principio activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Después de la administración, en raras ocasiones puede ocurrir midriasis y visión borrosa.

Como resultado, este medicamento puede afectar temporalmente el rendimiento visual y, por lo tanto, la capacidad de reacción y operación de máquinas, incluso cuando se usa según lo previsto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oftálmica

DOSIFICACIÓN:

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar una (1) gota en el saco conjuntival dos veces al día.

Las gotas para uso oftálmico que contiene nafazolina solo deben usarse durante máximo 3 días.

La evaluación médica determinará si se requiere un uso adicional después de varios días de descanso.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de otros fármacos que puedan aumentar la presión arterial (inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos) puede provocar un aumento de la presión arterial debido al efecto vasoconstrictor.

REACCIONES ADVERSAS:

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

La visión borrosa, la irritación conjuntival y la midriasis puede ocurrir con frecuencia.

Ocasionalmente, la aplicación tópica puede causar efectos simpaticomiméticos sistémicos como palpitaciones, frecuencia cardíaca acelerada y aumento de la presión arterial.

En casos raros, el uso frecuente y prolongado puede provocar hiperemia (flujo sanguíneo excesivo a la conjuntiva) y dolor ardiente. En estos casos, el medicamento debe suspenderse.

Muy raramente se han observado dolores de cabeza, insomnio o fatiga.

Las sobredosis, especialmente en niños menores de 6 años, pueden provocar diversas reacciones sistémicas, en particular, dilatación de las pupilas, náuseas, coloración azulada de los labios, fiebre, convulsiones, trastornos cardiovasculares, respiratorios y mentales. En caso de sobredosis de este tipo, se debe consultar a un médico.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONDICION DE VENTA:
Sin formula facultativa
***Para mayores de 18 años**

NORMA FARMACOLÓGICA: 11.3.13.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 IBUPROFENO 6 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20190887
Radicado : 20201193353 / 20211130033
Fecha : 01/07/2022
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE
SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS

Composición:
Cada mL de solución inyectable contiene 6 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora confirmar cuales son las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, posología, norma farmacológica del producto de la referencia, teniendo en cuenta que Acta 01 de 2022 SEM numeral 3.1.6.1 se emite concepto para el producto ibuprofeno 6 mg/ml solución inyectable y se indica que se aprueba nueva concentración de 6 mg/ml (vial de 50ml y 100ml).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 01 de 2022 SEM numeral 3.1.6.1., en el sentido de aprobar la evaluación farmacológica de la nueva concentración del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 6 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa cuando no sean posibles otras vías de administración.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**
- **Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**
- **Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.**
- **Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).**
- **Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.**
- **Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.**
- **Insuficiencia hepática o renal graves.**
- **Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).**
- **Uso durante el período perioperatorio en el contexto de la cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC)**
- **Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).**
- **Último trimestre del embarazo**

Precauciones y advertencias

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas

Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Riesgos gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS)

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sistémicos (DRESS), relacionadas con el uso de AINE (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia hepática o renal

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previa al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hemáticos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento de los tiempos de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

Durante la administración prolongada de ibuprofeno se debe comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

El uso de ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.

El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento.

Efectos oftálmicos

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Otros

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes. Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- **En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.**
- **En el caso de los pacientes que padezcan una alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un aumento del riesgo de padecer reacciones alérgicas, que se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.**

Interferencia con pruebas de laboratorio

- **Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)**
- **Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)**
- **Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)**
- **Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)**
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)**
- **En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas**

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 360 mg de sodio por frasco, equivalente a 18,0% de la ingesta diaria recomendada de 2 g de sodio por adulto.

Reacciones adversas

A la hora de evaluar los efectos adversos, se han tomado las frecuencias siguientes como referencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

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

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia, en algunos casos, mortales, en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas cutáneas graves, como reacciones ampollasas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y, en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos

Se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco, relacionados con el uso de AINE.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

Infecciones e infecciones	Muy raras	También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lassitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañada de una bajada de la tensión arterial).
	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitaciones, hipotensión y choque potencialmente mortal
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, agitación
	Raras	Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Fatiga o insomnio, cefalea, mareos
	Poco frecuentes	Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio
	Muy raras	Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión) Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Raras	Ambliopía tóxica reversible
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
	Raras	Trastornos de la audición

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn
	Poco frecuentes	Gastritis
	Raras	Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales
Trastornos hepato-biliares	Raras	Ictericia, disfunción hepática, daño hepático, en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés)
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea
	Muy raras	Reacciones ampollosas, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela (consulte también el apartado <i>Infecciones e infestaciones</i>).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez del cuello
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda
	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración
	Frecuencia no conocida	Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado

Interacciones

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos

Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE.

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Litio

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de ibuprofeno y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de litio.

Glucósidos cardiotónicos (digoxina)

Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Fenitoína

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II)

Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros anti-hipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo.

La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio

El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Ciclosporina

El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Sulfonilureas

Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tacrolímús

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina

Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Probenecid y sulfinpirazona

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Quinolonas

Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Inhibidores de la CYP2C9

La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9).

En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S(+) ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Mifepristona

Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Alcohol

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Aminoglucósidos

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

Poblaciones especiales

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativa- mente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



malformación cardio-vascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o que se encuentra en el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

- Pueden exponer al feto a:
 - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
 - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios.
- Pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:
 - Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso con dosis muy bajas.
 - Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Por tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en concentraciones bajas. Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en los lactantes, por lo que en tratamientos de corta duración con dosis bajas no sería necesario interrumpir la lactancia. No obstante, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se empleen dosis superiores a 1200 mg al día o durante períodos más prolongados, dada la posibilidad de que se produzca una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Fertilidad

El uso de ibuprofeno puede afectar a la fertilidad femenina por lo que no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo tratamientos de infertilidad, se debe considerar retirar ibuprofeno.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es 600 mg de Ibuprofeno cada 6-8 horas. La dosis diaria recomendada es de 1200 – 1800 mg en dosis múltiples. No se debe exceder, la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples. Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva en el menor tiempo posible en función de las necesidades del paciente.

La respuesta inicial al tratamiento, la dosis y frecuencia de administración debe ajustarse de acuerdo a las necesidades.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8) y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. Por tanto, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Forma de administración Vía intravenosa.

Ibuprofeno está sujeto a prescripción médica y únicamente se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y en un ambiente en el que se disponga del equipo médico adecuado.

La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado 20211130033.

3.3.2 DECOLONIZADOR NASAL (Alcohol etílico al 65% v/v)

Radicado : 20221163458

Fecha : 01/08/2022

Interesado : ELECTROQUÍMICA WEST S.A. – WEST QUIMICA / GRUPO DE APOYO
A LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado respecto al el procedimiento de registro sanitario a un producto denominado: DECOLONIZADOR NASAL (Alcohol etílico al 65% v/v para aplicación en el interior en las fosas nasales).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a la consulta en los siguientes términos.

“Estimados señores, actualmente la compañía pretende registrar en Colombia un decolonizador nasal que consiste en una solución antibacterial a base de alcohol etílico al 65% v/v para aplicación en el interior de las fosas nasales, prometiendo eliminar el 99,9% de las bacterias Staphylococcus aureus y formulado con glicerina y aceites de origen vegetal, cuya función es humectante y emoliente sobre la mucosa.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este producto se presentaría en una bolsa de polipropileno conteniendo en su interior: un envase PEAD x 5 mL de solución antibacterial + 4 hisopos estériles

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito solicitar comedidamente su concepto acerca de los siguientes puntos:

- 1. Requiere registro sanitario de medicamento de síntesis química y bajo cual normal farmacológica, según la descripción dada.***
- 2. Requiere evaluación farmacológica por parte de la Sala Especializada de Medicamentos como nueva asociación, nueva forma farmacéutica o nueva concentración para medicamento de síntesis, según Guía ASSRSAGU043 versión 02”***

Rta. Se precisa que, según el Artículo 2° del Decreto 677 de 1995: “Medicamento. Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.”

Los principios activos, concentraciones e indicaciones de los medicamentos se encuentran definidos en las Normas farmacológicas y/o en las Actas de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos: Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, Sala Especializada de Medicamentos y Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos.

Información que podrá ser consultada en las siguientes rutas o enlaces web:

- Normas farmacológicas:**

www.invima.gov.co > Productos vigilados > Medicamentos y productos biológicos > Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > Norma Farmacológica.

- Actas de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora:**

www.invima.gov.co > Productos vigilados > Medicamentos y productos biológicos > Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > Salas Especializadas de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica > Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos > Actas y Agendas - SEMNNIMB.

www.invima.gov.co > Productos vigilados > Medicamentos y productos biológicos > Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > Salas Especializadas de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica > Sala Especializada de Medicamentos > Actas y Agendas - SEM.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



www.invima.gov.co > Productos vigilados > Medicamentos y productos biológicos > Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > Salas Especializadas de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica > Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos > Actas y Agendas - SEMPB.

Por lo anterior, si considera que, su formulación cumple con la premisa de medicamento, debe realizar la solicitud de evaluación farmacológica para su inclusión y clasificación, pagando la tarifa correspondiente y allegando los estudios y soportes necesarios para tal fin según los artículos 22, 27 y 28 del Decreto 677 de 1995:

“Artículo 22. De la documentación para la evaluación farmacéutica.

Para solicitar la evaluación farmacéutica de un medicamento el interesado deberá diligenciar el formulario de solicitud debidamente suscrito, así como para los productos de fabricación local avalados por el Químico Farmacéutico Director Técnico del Laboratorio o Industria fabricante, acompañando la siguiente información y documentación ante el Invima:

a) Copia de la licencia de funcionamiento vigente y del acta de visita realizada al establecimiento fabricante, mediante la cual se verificó el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, o copia de la última acta de visita, si se encuentra dentro del plazo establecido en el artículo 12, de este Decreto;

b) Forma farmacéutica y presentación comercial;

c) La composición o fórmula cuantitativa del producto, identificando con nombre genérico y químico, todas las sustancias que de ella forman parte conforme a la nomenclatura "International Unión of Pure and Applied Chemistry, IUPAC", así:

Por unidad, en formas de presentación dosificada, en caso de tabletas, grageas, cápsulas, óvulos, supositorios, inyectables y similares.

Por cada 100 mililitros, en composiciones líquidas no inyectables.

Por cada mililitro, en líquidos para administración por gotas e inyectables en multidosas.

Por cada 100 gramos, en polvos, ungüentos, cremas y similares.

Por gramos de polvo para reconstituir a 100 mililitros.

En porcentaje de peso o volumen, indicando separadamente las sustancias activas, solventes y los gases impulsores, cuando se trate de aerosoles.

La fórmula correspondiente debe presentarse dividida en dos partes, así:

Principios activos: Excipientes: estabilizadores, colorantes, vehículos y otros compuestos en general;

d) Fórmula estructural y condensada de los principios activos, cuando sea del caso;

e) Fórmula del lote estandarizado de fabricación;

f) Descripción detallada del proceso de fabricación;

g) Certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los principios activos, cuando sea del caso;

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- h) Especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (principios activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo;*
- i) Especificaciones de calidad y descripción de los controles realizados al producto durante el proceso de fabricación. Presentación de los resultados de dichos controles;*
- j) Especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado;*
- k) Metodología de análisis del producto terminado. Cuando ésta corresponda a una de las farmacopeas aceptadas en el país, el fabricante indicará el nombre de la farmacopea, su edición y la página correspondiente de la misma. Si la metodología del producto terminado no corresponde a ninguna de las farmacopeas oficiales, el fabricante debe presentar los documentos que acrediten los análisis de validación completos. Para las formas farmacéuticas sólidas, cuyo principio activo es oficial en varias farmacopeas, y si la farmacopea escogida no tiene la prueba de disolución, se exigirá el cumplimiento de la prueba de disolución exigida en la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, USP. Cuando el Invima lo considere conveniente, podrá establecer productos para los cuales exija una metodología de análisis contenida en alguna de las farmacopeas aceptadas;*
- l) Boceto a escala del proyecto de etiquetas y proyectos de los envases y empaques del medicamento, de acuerdo con lo dispuesto en el presente Decreto;*
- m) Resumen de la información farmacológica que incluya:*
 - Vía de administración.*
 - Dosis y frecuencia de la administración.*
 - Indicaciones farmacológicas y uso terapéutico.*
 - Contraindicaciones, efectos secundarios y advertencias;*
- n) Estudios de estabilidad y período de vida útil del producto;*
- ñ) Modificado por el art. 1, Decreto Nacional 1505 de 2014. Resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos definidos por el Invima, previo concepto de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, y de conformidad con los parámetros que éste establezca.*

Parágrafo 1º. Las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia son las siguientes: Estados Unidos de Norteamérica (USP), Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea. En todos los casos se aplicarán las técnicas establecidas en la edición vigente de la farmacopea respectiva.

Parágrafo 2º. Para efectos de la expedición del registro sanitario podrán presentarse los resultados de las pruebas de estabilidad de corto plazo, sin perjuicio de la obligatoriedad de realizar las pruebas de envejecimiento natural o de largo plazo. Adicionalmente, se deberán presentar los resultados correspondientes a los tiempos

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cero (0) y tres (3) meses de las muestras sometidas a envejecimiento natural, con la obligación de presentar los resultados completos una vez ellas terminen.

Los estudios de estabilidad para la expedición del registro sanitario se realizarán por lo menos en tres (3) lotes de tamaño piloto industrial, cuando se trate de un principio activo que lleve menos de cinco (5) años de aprobación por parte de la Comisión Revisora de Medicamentos.

Cuando el principio activo es conocido, es decir que ya se ha registrado y existen en el mercado productos comercializándose y se le reconoce su estabilidad, los estudios de estabilidad pueden ser desarrollados en tan sólo dos (2) lotes de tamaño piloto industrial.

Cuando el registro sanitario se expida con base en resultados de pruebas de corto plazo, la vida útil máxima aceptable del producto será de tres (3) años. En todo caso, la vida útil de un medicamento en ningún caso será superior a cinco (5) años.

El Ministerio de Salud establecerá los requisitos aceptables para el desarrollo de los diferentes estudios de estabilidad, así como los plazos para su aplicación y los procedimientos a seguir durante la etapa de transición.

Parágrafo 3°. Los requisitos enunciados en los literales e, f, g, h, i, j y k de este artículo, se surtirán con la presentación de la copia de los registros de producción (historia del lote), correspondientes a los lotes piloto industriales utilizados para los estudios de estabilidad.

El interesado, mediante solicitud debidamente justificada, podrá solicitar, a su costa que el requisito de presentación de los registros de producción se surta mediante revisión del mismo, en visita que realizará el Invima o la entidad autorizada al laboratorio fabricante. No obstante, el solicitante deberá presentar un resumen de la información técnica para que sirva de soporte al expediente.

En todos los casos, el fabricante deberá guardar en sus archivos copia de los registros de producción de los lotes piloto, los cuales deberá tener a disposición de la autoridad sanitaria, cuando así lo requiera.

Artículo 27. De la evaluación farmacológica. Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el artículo 11 del Decreto-ley 1290 de 1994.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La evaluación se adelantará teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Interacciones, Reacciones adversas
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

Parágrafo 1º. Cuando el producto cuyo registro se solicite se encuentre registrado por lo menos en dos (2) países de referencia y no haya sido rechazado en ningún otro país de referencia, para la evaluación farmacológica se requerirá simplemente de un resumen de la información clínica con la bibliografía correspondiente, en formato definido por el Invima. La Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos podrá solicitar información adicional sobre el producto, cuando haya dudas sobre el mismo.

Parágrafo 2º. Para efectos de este artículo los países de referencia son: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón y Noruega.

Artículo 28. Del trámite para la evaluación farmacológica de los medicamentos nuevos. El interesado deberá presentar al Invima la solicitud correspondiente, acompañada de los documentos que permitan evaluar las variables enumeradas en el artículo anterior.

La Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos dispondrá de un plazo de ciento ochenta (180) días hábiles para emitir el concepto técnico correspondiente, plazo dentro del cual podrá solicitar por escrito al petitionario que complemente la información presentada o que aporte estudios adicionales que le permitan formarse un juicio sobre la utilidad, seguridad o conveniencia del medicamento nuevo. Si vencido este término no se hubiere dado respuesta a la solicitud de registro, la Comisión deberá decidir al respecto en la siguiente reunión.

El plazo señalado en el presente artículo se interrumpirá hasta el momento en que el interesado radique la información que le fuere solicitada.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Parágrafo. Si el producto se ajusta a lo previsto en el parágrafo primero del artículo anterior, esto es, se encuentra registrado en por lo menos en dos (2) países de referencia y no ha sido rechazado en ningún país de referencia el plazo para la evaluación farmacológica será de treinta (30) días hábiles y se seguirá el mismo procedimiento dispuesto en este artículo.”

La Evaluación farmacológica (evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos) es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014 y es realizada por la Sala Especializada de Medicamentos; donde se analiza la evidencia científica allegada por los interesados.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos nuevos según el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 deberá seguir el siguiente trámite:

1. Las evaluaciones farmacológica, farmacéutica y legal se tramitarán en un solo radicado y de forma simultánea, cumpliendo los requisitos y condiciones establecidos en la normatividad sanitaria vigente.
2. El Invima evaluará las solicitudes en un término no mayor al señalado en el artículo 28 del Decreto 677 de 1995 o en las normas que lo modifiquen o sustituyan. En el evento que la información allegada sea insuficiente, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima requerirá por una sola vez al interesado para que este la complemente, en los términos y condiciones señalados en el artículo 17 de la Ley 1755 de 2015.

3.3.3 KANAMICINA SULFATO EQUIVALENTE A KANAMICINA

Radicado : 20221165406
Fecha : 01/08/2022
Interesado : PATRICIA JUNCA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la siguiente consulta:

- 2) *Para el caso del medicamento Kanamicina sulfato equivalente a Kanamicina 1 g /3 mL Solución inyectable, la forma farmacéutica "Solución inyectable" no se encuentra en normas farmacológica para este activo y su concentración, pero si se encuentra la forma farmacéutica *Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable" en la norma 4.1. 1.1.N10.*

En este caso entendiéndose que la forma final que se aplicará al paciente es una solución inyectable, ¿Es necesario realizar evaluación farmacológica para el medicamento Kanamicina 1 g / 3ml solución inyectable, únicamente para incluir la forma farmacéutica solución inyectable? ¿o ya Se sobreentiende como

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ya incluida en normas farmacológica la Solución Inyectable por ser la forma farmacéutica final que se aplicará al paciente?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en normas farmacológicas se encuentran las siguientes formas farmacéuticas para el principio activo kanamicina:

J01GB04	KANAMICINA SULFATO EQUIVALENTE A KANAMICINA	POLVO ESTÉRIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	1 g / Vial
J01GB04	KANAMICINA SULFATO EQUIVALENTE A KANAMICINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	75 mg / 2 mL

Con respecto a la inquietud *¿Es necesario realizar evaluación farmacológica para el medicamento Kanamicina 1 g / 3ml solución inyectable, únicamente para incluir la forma farmacéutica solución inyectable?* la Sala informa a la interesada que, teniendo en cuenta que la kanamicina solución inyectable se encuentra en normas farmacológicas, pero a una concentración diferente a la solicitada (1 g / 3ml), si bien no sería necesaria la evaluación farmacológica para su estudio por la Sala, sí debe, de acuerdo al estado del arte y a la información aprobada en Colombia para el principio activo kanamicina, allegar la información farmacológica que reposará en el registro sanitario y la correspondiente al inserto y la información para prescribir según los lineamientos dado por el Invima. También debe allegar toda la información farmacéutica que garantice las características correspondientes de calidad, estabilidad, esterilidad etc, y la información legal pertinente para dar cumplimiento a los requisitos establecidos en el capítulo I “Del registro sanitario de los medicamentos” del Decreto 677 de 1995.

3.3.4 ÓXIDO DE ZINC

Radicado : 20221186102
Fecha : 19/08/2022
Interesado : JUAN CAMILO ARDILA CHAPARRO - TECNOQUÍMICAS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si ¿existe algún documento oficial que determine el límite de óxido de zinc que debe tener una crema, ungüento o producto de forma farmacéutica similar para ser considerado medicamento de modo que si está por debajo de ese límite se debe considerar un cosmético?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que no existe un documento oficial que determine el límite de concentración de óxido de zinc para definir un producto

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



como cosmético o medicamento. La Sala considera que dicha clasificación depende del propósito de incluir el óxido de zinc en el preparado y del uso que se proponga para cada producto específico. La Sala recuerda al interesado que le corresponde a él sustentar la clasificación de su producto como medicamento o cosmético con base en el estado del arte y presentar la información correspondiente para evaluación por parte de la agencia reguladora.

3.3.5 NODOL_SIMPLE TABLETAS

Expediente : 20046832
Radicado : 20221190148 / 20221190425
Fecha : 24/08/2022
Interesado : SALUS PHARMA LABS SAS

Composición

Cada tableta contiene acetaminofén 325.00000 mg, codeína fosfato hemihidrato 8.00000 mg,

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la revisión de oficio Resolución 2022028067 de 11 de agosto de 2022. Lo anterior, con el fin de aclarar las actas de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en las que se relaciona el producto Acetaminofén 325 mg, Codeína Fosfato 8 mg (NODOL_SIMPLE), que justifiquen el llamado a revisión de oficio del producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en el Acta 18 de 2020 SEM numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19 y aclara que el propósito del llamado a revisión de oficio en dichos conceptos está orientado a precisar las indicaciones de los medicamentos que contengan opioides (en general) en asociaciones a dosis fija y a justificar la disponibilidad de las que contengan opioides clasificados en la lista 1 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Por tanto, el llamado a revisión de oficio también incluye a los medicamentos que contengan opioides para sustentar, con información clínica a la luz del estado del arte, la indicación en dolor crónico moderado a severo de origen no oncológico, lo que aplica, entre otros, al interesado (titular de Nodol Simple®).

Adicionalmente, la Sala aclara que la referencia que hace el interesado a “Acta No.18 de 2020 numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19: Los numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19 no se observan en el acta No. 18 de 2020. Se evidencia el numeral 3.1.1.1 relacionado con el producto Remdesivir 5 mg/mL. 3.1.1.2 Remdesivir 20 mL de solución contiene 100

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg” corresponde a un Acta de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB), la cual no se relaciona con el llamado de revisión de oficio al que alude en su petición, el concepto en que se base el llamado a revisión de oficio fue emitido en el Acta 18 de 2022 SEM numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19, dicha información se encuentra descrita en el Acta 18 de 2020 de la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora el cual puede ser consultado en la siguiente ruta:

<https://www.invima.gov.co> > productos vigilados > Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica > Sala Especializada de Medicamentos > Actas y Agendas - SEM > 2020 > Acta No. 18 de 2020 SEM

3.3.6 NODOLPLUS®

Expediente : 20125451
Radicado : 20221190188
Fecha : 24/08/2022
Interesado : SALUS PHARMA LABS SAS

Composición

Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg; hidrocodona bitartrato, equivalente a hidrocodona 5 mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la revisión de oficio Resolución 2022028174 de 12 de agosto de 2022. Lo anterior, con el fin de aclarar las actas de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en las que se relaciona el producto Acetaminofén 325 mg, Hidrocodona 5 mg (NODOLPLUS®), que justifiquen el llamado a revisión de oficio del producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en el Acta 18 de 2020 SEM numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19 y aclara que el propósito del llamado a revisión de oficio en dichos conceptos está orientado a precisar las indicaciones de los medicamentos que contengan opioides (en general) en asociaciones a dosis fija y a justificar la disponibilidad de las que contengan opioides clasificados en la lista 1 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Por tanto, se ratifica el llamado a revisión de oficio a los medicamentos que contengan hidrocodona para sustentar, con información clínica a la luz del estado del arte, la indicación en dolor crónico moderado a severo de origen no oncológico, lo que aplica, entre otros, al interesado (titular de NODOLPLUS®).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala aclara que la referencia que hace el interesado a “Acta No.18 de 2020 numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19: Los numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19 no se observan en el acta No. 18 de 2020. Se evidencia el numeral 3.1.1.1 relacionado con el producto Remdesivir 5 mg/mL. 3.1.1.2 Remdesivir 20 mL de solución contiene 100 mg” corresponde a un Acta de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB), la cual no se relaciona con el llamado de revisión de oficio al que alude en su petición, el concepto en que se base el llamado a revisión de oficio fue emitido en el Acta 18 de 2022 SEM numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19, dicha información se encuentra descrita en el Acta 18 de 2020 de la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora el cual puede ser consultado en la siguiente ruta:

<https://www.invima.gov.co> > productos vigilados > Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica > Sala Especializada de Medicamentos > Actas y Agendas - SEM > 2020 > Acta No. 18 de 2020 SEM

**3.3.7 TIAMINA MONONITRATO 100 mg + PIRIDOXINA CLORHIDRATO
150 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Radicado : 20221199939
Fecha : 05/09/2022
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a la petición presentada por el interesado, respecto a la Norma farmacológica e Información Farmacológica de la asociación TIAMINA MONONITRATO 100 mg + PIRIDOXINA CLORHIDRATO 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a la consulta en los siguientes términos.

- 1. Normas Farmacológicas e información farmacológica tiamina mononitrato 100 mg + piridoxina clorhidrato 150 mg tabletas recubiertas.***

Rta. La Sala aclara la norma farmacológica 21.4.2.3.N60 para incluir:

Tiamina mononitrato + Piridoxina clorhidrato	Tabletas recubiertas	100 mg + 150 mg

- 1. Teniendo en cuenta que no existe claridad en las indicaciones aprobadas con relación a la composición del producto, ni se encuentran actas donde se haya***

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



conceptuado sobre la posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, y la norma farmacológica sobre la que se aprobó el producto no menciona la concentración ni forma farmacéutica, solicitamos amablemente aclarar si en nuestro caso, el producto con composición tiamina mononitrato 100 mg + piridoxina clorhidrato 150 mg con forma farmacéutica tabletas recubiertas se puede acoger a lo aprobado para Neurobion® tabletas recubiertas INVIMA 2019M-0009578-R1.

Rta. Una vez revisada la base de datos del Instituto, se evidencia que, mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.2.1 SEMNIMB y Resolución No. 2019029616 del 16 de julio de 2019, se emitió concepto acerca de la información farmacológica para la asociación tiamina mononitrato 100 mg + piridoxina clorhidrato 150 mg tabletas recubiertas.

Por lo anterior y considerando que no se encuentra evidencia de la información farmacológica completa de la asociación en mención, es preciso señalar que, conforme a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 artículos 22, 23 y 25, es el interesado el responsable de anexar los respectivos soportes para que pueda emitirse un pronunciamiento acerca de la información farmacológica del producto que desea someter; por tanto, es necesario que se allegue la evidencia científica robusta acerca de la seguridad y eficacia o los soportes bibliográficos de la información farmacológica propuesta del medicamento, en el trámite de registro sanitario para que mediante solicitud interna sea evaluada por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

- 2. Se conceptúe sobre la aprobación de la siguiente posología 1 tableta al día, para nuestro producto Bedoyecta® - tiamina mononitrato 100 mg + piridoxina clorhidrato 150 mg tabletas recubiertas expediente 20219955, acorde a como se encuentra aprobada para el producto Neurobion® tabletas recubiertas INVIMA 2019M-0009578-R1 y manifiesta en sus artes.***

Rta. Tal como se manifestó en el numeral anterior, es preciso indicar que, conforme a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 artículos 22, 23 y 25, es el interesado el responsable de anexar los respectivos soportes para que pueda emitirse un pronunciamiento acerca de la información farmacológica del producto que desea someter; por tanto, es necesario que se allegue la evidencia científica robusta acerca de la seguridad y eficacia o los soportes bibliográficos de la información farmacológica propuesta del medicamento, en el trámite de registro sanitario para que mediante solicitud interna sea evaluada por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.3.8 INFORMACIÓN EN LOS ARTES

Radicado : 20221201245
Fecha : 06/09/2022
Interesado : MARIA VICTORIA USSA CABRERA – ARUNA ASESORES

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado, respecto a las frases pueden ser utilizadas en los artes de un producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a la consulta en los siguientes términos.

1. Por favor indicar si las siguientes frases pueden ser utilizadas en los artes de un producto que su forma farmacéutica es crema vaginal y contiene Clotrimazol 2%, basados en la indicación y posología aprobadas en el Acta 23 de 2018 numeral 3.3.10 de la Sala Especializada de Medicamentos y la sintomatología de las infecciones vaginales por hongos reportadas en información aprobada en la FDA.: (...)

2. Por favor indicar si las siguientes frases pueden ser utilizadas en los artes de un producto que su forma farmacéutica es óvulo vaginal y contiene Clotrimazol 500 mg, basados en la indicación y posología aprobadas en el Acta 08 de 2019 numeral 3.1.13.5 de la Sala Especializada de Medicamentos y la sintomatología de las infecciones vaginales por hongos reportadas en información aprobada en la FDA.: (...)

3. En caso de que la Sala Especializada de Medicamentos considere que las anteriores frases no se ajustan a las indicaciones y posología aprobadas, solicitamos amablemente se indique qué frases similares podrían utilizarse en los artes del medicamento mencionados en los numerales 1 y 2. Aclaremos que estas proclamas serán utilizadas para brindar mayor claridad sobre la indicación terapéutica a la población en general, ya que son medicamentos de venta libre. (...)

Respuesta puntos 1, 2 y 3: La Sala se permite aclarar al interesado que en las artes solo se puede incluir la información farmacológica aprobada, por tanto, las frases propuestas “*Eficaz tratamiento contra infecciones vaginales por hongos... picazón, flujo vaginal anormal, mal olor*”, no corresponden con lo aprobado y promueven un uso inadecuado del medicamento. Adicionalmente, no es competencia de la Sala proponer los textos para las artes.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.3.9 CODEÍNA

Radicado : 20221201629
Fecha : 07/09/2022
Interesado : ROCIO ESMERALDA VILLAMIL

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a su consulta en cuanto a:

1. Considerando que la CODEÍNA no está incluida en la sección 1 de la lista amarilla de la JIFE (listado vigente 2021, web oficial de la JIFE: <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist/yellow-list.html>) Si o No, ¿Las combinaciones a dosis fijas de analgésicos no opioides con CODEÍNA, hacen parte del llamado a revisión de oficio del Acta No.18 de 2020 No. 3.1.4.2- 3.3.5 y 3.3.19?
2. Si la respuesta anterior es SI, bajo el considerando expuesto (CODEINA no hace parte de la sección 1 del listado amarillo), sírvase aclarar el sustento por el cual llaman a estas combinaciones a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos en el Acta 18 de 2020 SEM numerales 3.1.4.2., 3.3.5. y 3.3.19 y aclara que el propósito del llamado a revisión de oficio en dichos conceptos está orientado a precisar las indicaciones de los medicamentos que contengan opioides (en general) en asociaciones a dosis fija y a justificar la disponibilidad de las que contengan opioides clasificados en la lista 1 de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Por tanto, el llamado a revisión de oficio también incluye a los medicamentos que contengan opioides para sustentar, con información clínica a la luz del estado del arte, la indicación en dolor crónico moderado a severo de origen no oncológico, lo que aplica, entre otros, al interesado (titular de codeína).

3.3.10 FENILEFRINA

Radicado : 20221202916 / 20223006974
Fecha : 08/09/2022
Interesado : MIGUEL ANGEL ALZATE

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que se dé concepto a su consulta a la afirmación descrita en el radicado 20221202916 frente a “*antigripales en especial que tuvieran dentro de sus ingredientes Fenilefrina.*”

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar al interesado que su actuar está regido por el Decreto 677 de 1995 y otras normas que lo modifican y complementan, los cuales determinan las funciones de la Sala Especializadas de la Comisión Revisora una de las cuales es hacer la evaluación farmacológica de los medicamentos la que consiste en establecer el balance beneficios y riesgo con base en el conocimiento científico existente como requisito para la obtención de registro sanitario y por tanto la comercialización en el país.

Para el caso del principio activo fenilefrina, que hace parte de los vasoconstrictores empleados para el alivio sintomático de la congestión nasal en el resfriado común, el balance beneficio-riesgo se considera favorable, si bien existe controversia debida a su modesta eficacia de los vasoconstrictores en esta indicación, a la fecha no hay alertas de seguridad o datos definitivos que hayan dado lugar al retiro de la fenilefrina en los preparados antigripales en el mundo.

Es importante señalar que en el grupo de vasoconstrictores se encuentran la efedrina y la pseudoefedrina, que hasta hace algunos años hacían parte de algunos preparados antigripales, pero que fueron retirados del mercado, incluso el colombiano como consta en la Resolución 2335 de 2009 *“Por la cual se adoptan unas medidas en salud pública y se modifica el artículo 7 de la Resolución 1478 de 2006”*.

Asimismo, para otro vasoconstrictor, *fenilpropanolamina*, anteriormente componente de preparados antigripales, la Comisión Revisora recomendó, por motivos de seguridad (evento adverso), en el Acta 33 de 2000 numeral 2.3 la reformulación de dichos preparados para que el principio activo fuera cambiado por otro vasoconstrictor.

Al igual que cualquier medicamento, los vasoconstrictores tienen un potencial de producir efectos adversos, lo que hace que puedan estar contraindicado en algunos pacientes y en otros se usen con precaución, información que está disponible para pacientes y prescriptores, para el caso de los antigripales que contienen vasoconstrictores están contraindicados en pacientes con ciertas condiciones cardiovasculares, hipertiroidismo, glaucoma.

3.3.11 RIVAROXABAN 2,5 MG TABLETA RECUBIERTA

Radicado : 20221211094
Fecha : 13/09/2022
Interesado : MARIA VICTORIA USSA CABRERA – ARUNA ASESORES

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la petición presentada por el interesado, en el sentido de aclarar por qué a la fecha la concentración de 2,5 mg de Rivaroxabán tableta recubierta no aparece incluida en las Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir rivaroxabán de 2.5 mg tableta recubierta en la norma farmacológica 17.3.1.0.N10.

3.3.12 CONGESTEX® KIDS JARABE

Expediente : 20042266
Radicado : 2017070371 / 20201156565
Fecha : 04/09/2020
Interesado : NOVAMED S.A. / El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada 100 ml de jarabe contiene acetaminofén 6,5 g + desloratadina 0,025 g + fenilefrina clorhidrato 0,20 g

Forma farmacéutica: jarabe

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de la respuesta al requerimiento realizado por esta dirección en el sentido que sea evaluada la información farmacológica y la posología del producto y si es validada y aceptada por la Sala de Medicamentos, tal como lo presenta y sustenta el usuario en respuesta al requerimiento del Auto No.2020007195 del 07/05/2020

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta una tabla para el ajuste de la posología en niños de 2 a 12 años de edad la cual resulta subterapéutica para algunos grupos de niños. La Sala informa al interesado que en el Acta 01 SEMNNMB de 2018 primera parte numeral 3.4.2 se actualizó el concepto sobre la posología de acetaminofén para niños de la siguiente manera:

“...dada la dificultad presentada por algunos de los interesados para ajustarse a la concentración exacta recomendada en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., teniendo en cuenta los intervalos en peso y edades de la población pediátrica, la Sala aclara dicho concepto en el sentido de ampliar la dosis permitida por toma de 10 a 15 mg/kg.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



...en cuanto a la dosis máxima permitida por día ratifica lo conceptuado en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., donde menciona:

...El concepto mencionado especifica el esquema posológico para niños así: “la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma”. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la Sala considera que la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma.”

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la posología propuesta.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 ZOLOF® TABLETAS 50 MG ZOLOF® 100 MG

Expediente : 37054 / 19929758
Radicado : 20211140436 / 20211140438
Fecha : 19/07/2021
Interesado : PFIZER S.A.S. / GRUPO DE APOYO A LAS SALAS ESPECIALIZADAS
DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de sertralina equivalente a sertralina 50 mg
- Cada tableta recubierta contiene sertralina clorhidrato equivalente a sertralina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 22 de 2021, numeral 3.1.9.4. en relación con el texto indicado en el ítem de dosificación en relación con el “*Trastorno de angustia y TOC*”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 22 de 2021 numeral 3.1.9.4., en el sentido de acoger la información como solicita el interesado para cambiar el texto “Trastorno de angustia y TOC” por “Trastorno de pánico y TOC” en el apartado de dosificación, el cual queda así:

***“Trastorno de pánico y TOC*”**

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas”.

Nueva dosificación / grupo etario

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

Tratamiento inicial

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Mantenimiento – La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastorno de pánico y TOC

En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles. (Véase la sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, (véase la sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de uso).

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada. Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

3.4.1 BUSCAPINA® COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726
Radicado : 20201016956 / 20211179104
Fecha : 06/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A. / GRUPO APOYO SALAS
ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: el Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 2 de 2021 numeral 3.1.9.7, Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7, y Acta 13 de 2022 numeral 3.4.4, por cuanto ratifica que la posología debe ser a partir de los 6 años, pero no modifica los textos del Acta No. 2 de 2021 numeral 3.1.9.7 donde este ítem es aprobado a partir de lactantes.

Por lo tanto, se solicita se complemente el concepto emitido en Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.4 de la SEM.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7 en el sentido de que el grupo etario para los productos que contengan N-butilbromuro de hioscina es a partir de los 6 años y aclara los conceptos de las Actas No. 2 de 2021 numeral 3.1.9.7 y Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7, recomendando aprobar la dosificación para el producto de la referencia únicamente así:

Nueva dosificación

Posología y grupo etario

Administración y posología:

Se recomienda la siguiente dosificación:

Según peso:

2 gotas por kg de peso cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

Según edad:

6-7 años: 48 gotas cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



8-10 años: 64 gotas cada 6 horas (hasta cuatro veces al día).

La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

No se recomienda administrar Buscapina® Compositum NF Gotas por más de un día sin supervisión médica.

La Sala aclara los conceptos de las Actas No. 2 de 2021 numeral 3.1.9.7 y Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7, que la condición de venta es: venta libre.

Siendo las 16:00 del día 17 de mayo de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNIMB INVITADO
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 08 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29