



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 12 DE 2022

**SESIÓN ORDINARIA DEL 16, 17 Y 18 DE AGOSTO DE 2022
AGENDA ORDINARIA MARZO 2022**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 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. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 11 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 TEKTROTYD® 20 MICROGRAMOS KIT PARA PREPARACIÓN RADIOFARMACÉUTICA

Expediente : 20215015
Radicado : 20211233065
Fecha : 04/11/2021
Interesado : ISOMEDIX TECHNOLOGY S.A.S

Composición:
Cada VIAL I contiene: HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-Octreotida] trifluoroacetato 20 microgramos.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Este medicamento es solo para uso diagnóstico. Después del marcaje radioactivo con solución de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc), la solución de ^{99m}Tc -Tektrotyd obtenida está indicada para su uso en adultos como coadyuvante en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos portadores del receptor de somatostatina (NET), ayudando a su localización. Los tumores que no portan receptores de somatostatina no se visualizarán.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a HYNIC- [D-Phe1, Tyr3-Octreotida] trifluoroacetato o cualquiera de los excipientes o al pertecnetato de sodio (^{99m}Tc). Embarazo.

Precauciones y advertencias

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Potencial de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas.

Justificación individual de beneficio / riesgo

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el posible beneficio. La actividad administrada debe ser en todos los casos tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información de diagnóstico requerida.

Insuficiencia renal

Se requiere una atención cuidadosa sobre la actividad que se va a administrar ya que es posible una mayor exposición a la radiación en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, no se recomienda la administración de ^{99m}Tc-Tektrotyd. La función reducida o ausente de la ruta principal de excreción conducirá a una mayor exposición a la radiación.

La administración debe considerarse solo cuando el posible riesgo de la radiación se ve superado por la información de diagnóstico potencial. Se pueden obtener escintigramas interpretables después de la hemodiálisis durante los cuales la alta actividad de fondo puede eliminarse al menos parcialmente. Después de la diálisis, se puede observar una captación mayor de lo habitual en el hígado, el bazo y el tracto intestinal, y una actividad en la circulación mayor de lo habitual.

Insuficiencia hepática

No es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica, ver 4.2.

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del inicio del examen y se le debe instar a orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas después del examen para reducir la radiación.

Se obtienen imágenes óptimas de la cavidad abdominal después de la aplicación de una dieta líquida comenzando dos días antes del examen, así como la administración de

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



laxantes el día anterior al examen. El método de preparación del paciente puede depender del protocolo del examen aplicado y de la localización de las imágenes de las lesiones.

En cuanto a los pacientes en tratamiento con octreotida, se recomienda suspender temporalmente este tratamiento para evitar un posible bloqueo de los receptores de somatostatina. Esta recomendación se da sobre bases empíricas, no se ha demostrado la absoluta necesidad de tal medida. En algunos pacientes, la suspensión de la terapia puede no ser tolerada y puede provocar efectos de rebote. Esto es notable en el caso de los pacientes con insulinoma, en los que debe tenerse en cuenta el peligro de hipoglucemia súbita, y de los pacientes que padecen el síndrome carcinoide.

Se debe tener precaución al administrar 99mTc -Tektrotyd a pacientes con diabetes mellitus y se puede considerar una monitorización más frecuente del nivel de glucosa después de su administración debido a diversas inhibiciones de las hormonas hiper o hipoglucemiantes por los análogos de la somatostatina.

Interpretación de imágenes

La gammagrafía positiva con 99mTc -Tektrotyd refleja la presencia de una mayor densidad de receptores tisulares de somatostatina en lugar de una enfermedad maligna. Los tumores que no portan receptores no se visualizarán. En varios pacientes que padecen tumores neuroendocrinos o carcinoides gastro entero pancreáticos, la densidad del receptor es insuficiente para permitir la visualización con 99mTc -Tektrotyd. En particular, en aproximadamente el 50% de los pacientes que padecen insulinoma, el tumor no se puede visualizar.

Además, la captación positiva no es específica de los tumores gastro entero pancreáticos y carcinoides. Los resultados gammagráficos positivos requieren la evaluación de la posibilidad de que pueda estar presente otra enfermedad, caracterizada por altas concentraciones locales de receptores de somatostatina. También puede producirse un aumento de la densidad del receptor de somatostatina en las siguientes condiciones patológicas: tumores que surgen de tejido derivado embriológicamente de la cresta neural (paragangliomas, carcinomas medulares de tiroides, neuroblastomas, feocromocitomas), tumores de la glándula pituitaria, neoplasias endocrinas de los pulmones (carcinoma de células pequeñas), meningiomas, carcinomas mamarios, enfermedad linfoproliferativa (enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin) y la posibilidad de captación en áreas de concentraciones de linfocitos (inflamaciones subaguda).

Si el paciente no está preparado adecuadamente para el examen, la captación intestinal puede influir en la calidad de las imágenes. La acumulación inespecífica significativa que ocurre dentro del tracto digestivo podría malinterpretarse y notificarse erróneamente como patológica o podría afectar la evaluación adecuada de las imágenes.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después del procedimiento.

Se debe evitar el contacto cercano con bebés y mujeres embarazadas durante las primeras 24 horas después de la administración del radiofármaco.

Advertencias generales

El contenido de los viales del kit está destinado únicamente para su uso en la preparación de ^{99m}Tc Tektrotyd y no debe administrarse directamente a un paciente sin antes someterse al procedimiento preparativo.

Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

Durante la evaluación de las reacciones adversas se toman como base los siguientes datos de frecuencia:

muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

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

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

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

muy raras ($< 1 / 10.000$)

no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos atribuibles a la administración de Tektrotyd son muy raros ($< 1 / 10000$). Puede ocurrir dolor de cabeza transitorio o dolor epigástrico directamente después de la administración.

La exposición a la radiación de ionización está relacionada con la inducción de cáncer y con la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Como la dosis efectiva es de aproximadamente 3,8 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 740 MBq, se espera que estos eventos adversos ocurran con una probabilidad baja.

Interacciones

En los pacientes sometidos a exámenes diagnósticos con el uso

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de ^{99m}Tc -Tektrotyd, se debe retirar temporalmente el tratamiento con análogos de la somatostatina (tanto "en frío" como marcados con isótopos radioactivos):

- análogos de acción corta - al menos 2 días antes del examen previsto,
- análogos de acción prolongada:
 - lanreotida - al menos 3 semanas
 - octreotida - al menos 5 semanas antes del examen previsto.

La interrupción del tratamiento con análogos de la somatostatina como paso previo a la gammagrafía podría provocar efectos adversos graves, generalmente de la naturaleza de un retorno de los síntomas observados antes de iniciar este tratamiento.

No se han realizado estudios de interacción. Los datos relativos a las posibles interacciones son limitados.

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil

Cuando se pretende administrar un radiofármaco a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está embarazada o no. Se debe suponer que cualquier mujer que haya perdido un período está embarazada hasta que se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre su posible embarazo (si la mujer ha perdido un período, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no utilicen radiaciones ionizantes (si las hubiera).

Embarazo

El uso de ^{99m}Tc -Tektrotyd está contraindicado en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de radiación que corren la madre y el feto (ver sección 4.3).

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una madre en período de lactancia, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración de radionucleidos hasta que la madre haya dejado de amamantar, y cuál es la elección de radiofármacos más adecuada, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, debe interrumpirse la lactancia durante 24 horas y desecharse las tomas extraídas.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

Vía de administración: intravenosa

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y grupo etario

Adultos

El rango de actividad sugerido es de 370 a 740 MBq en una sola inyección intravenosa. La actividad a administrar depende del equipo disponible.

Población de edad avanzada (mayores de 65 años). No se requiere ajuste de dosis para personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se requiere una cuidadosa atención sobre la actividad a administrar, ya que es posible que estos pacientes tengan una mayor exposición a la radiación.

Insuficiencia hepática

No es necesaria la reducción de la dosis en caso de insuficiencia hepática, ver sección correspondiente.

Población pediátrica

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de 99mTc-Tektrotyd para su uso en pacientes pediátricos.

Si no se dispone de técnicas alternativas que no utilicen radiaciones ionizantes, se debe considerar cuidadosamente su uso en niños y adolescentes, basándose en las necesidades clínicas y evaluando la relación riesgo / beneficio en este grupo de pacientes.

Debido al peligro potencial de la radiación ionizante, el 99mTc- Tektrotyd no debe usarse en niños menores de 18 años, a menos que se considere que el valor de la información clínica esperada supera el posible riesgo de la radiación.

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 concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión Español-Colombia 2021.09.24 allegado mediante radicado 20211233065
- Resumen de Características del Producto Versión Español-Colombia 2021.09.24 allegado mediante radicado 20211233065

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



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

Composición:

Cada VIAL I contiene: HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-Octreotida] trifluoroacetato 20 microgramos.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Este medicamento es solo para uso diagnóstico. Después del marcaje radioactivo con solución de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc), la solución de ^{99m}Tc -Tektrotyd obtenida está indicada para su uso en adultos como coadyuvante en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos portadores del receptor de somatostatina (NET), ayudando a su localización. Los tumores que no portan receptores de somatostatina no se visualizarán.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a HYNIC- [D-Phe1, Tyr3-Octreotida] trifluoroacetato o cualquiera de los excipientes o al pertecnetato de sodio (^{99m}Tc). Embarazo.

Precauciones y advertencias

Potencial de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas.

Justificación individual de beneficio / riesgo

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el posible beneficio. La actividad administrada debe ser en todos los casos tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información de diagnóstico requerida.

Insuficiencia renal

Se requiere una atención cuidadosa sobre la actividad que se va a administrar ya que es posible una mayor exposición a la radiación en estos pacientes.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes con insuficiencia renal significativa, no se recomienda la administración de 99mTc-Tektrotyd. La función reducida o ausente de la ruta principal de excreción conducirá a una mayor exposición a la radiación.

La administración debe considerarse solo cuando el posible riesgo de la radiación se ve superado por la información de diagnóstico potencial. Se pueden obtener escintigramas interpretables después de la hemodiálisis durante los cuales la alta actividad de fondo puede eliminarse al menos parcialmente. Después de la diálisis, se puede observar una captación mayor de lo habitual en el hígado, el bazo y el tracto intestinal, y una actividad en la circulación mayor de lo habitual.

Insuficiencia hepática

No es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica, ver 4.2.

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del inicio del examen y se le debe instar a orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas después del examen para reducir la radiación.

Se obtienen imágenes óptimas de la cavidad abdominal después de la aplicación de una dieta líquida comenzando dos días antes del examen, así como la administración de laxantes el día anterior al examen. El método de preparación del paciente puede depender del protocolo del examen aplicado y de la localización de las imágenes de las lesiones.

En cuanto a los pacientes en tratamiento con octreotida, se recomienda suspender temporalmente este tratamiento para evitar un posible bloqueo de los receptores de somatostatina. Esta recomendación se da sobre bases empíricas, no se ha demostrado la absoluta necesidad de tal medida. En algunos pacientes, la suspensión de la terapia puede no ser tolerada y puede provocar efectos de rebote. Esto es notable en el caso de los pacientes con insulinoma, en los que debe tenerse en cuenta el peligro de hipoglucemia súbita, y de los pacientes que padecen el síndrome carcinoide.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe tener precaución al administrar 99mTc-Tektrotyd a pacientes con diabetes mellitus y se puede considerar una monitorización más frecuente del nivel de glucosa después de su administración debido a diversas inhibiciones de las hormonas hiper o hipoglucemiantes por los análogos de la somatostatina.

Interpretación de imágenes

La gammagrafía positiva con 99mTc-Tektrotyd refleja la presencia de una mayor densidad de receptores tisulares de somatostatina en lugar de una enfermedad maligna. Los tumores que no portan receptores no se visualizarán. En varios pacientes que padecen tumores neuroendocrinos o carcinoides gastro entero pancreáticos, la densidad del receptor es insuficiente para permitir la visualización con 99mTc-Tektrotyd. En particular, en aproximadamente el 50% de los pacientes que padecen insulinoma, el tumor no se puede visualizar.

Además, la captación positiva no es específica de los tumores gastro entero pancreáticos y carcinoides. Los resultados gammagráficos positivos requieren la evaluación de la posibilidad de que pueda estar presente otra enfermedad, caracterizada por altas concentraciones locales de receptores de somatostatina. También puede producirse un aumento de la densidad del receptor de somatostatina en las siguientes condiciones patológicas: tumores que surgen de tejido derivado embriológicamente de la cresta neural (paragangliomas, carcinomas medulares de tiroides, neuroblastomas, feocromocitomas), tumores de la glándula pituitaria, neoplasias endocrinas de los pulmones (carcinoma de células pequeñas), meningiomas, carcinomas mamarios, enfermedad linfo-proliferativa (enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin) y la posibilidad de captación en áreas de concentraciones de linfocitos (inflamaciones subaguda).

Si el paciente no está preparado adecuadamente para el examen, la captación intestinal puede influir en la calidad de las imágenes. La acumulación inespecífica significativa que ocurre dentro del tracto digestivo podría malinterpretarse y notificarse erróneamente como patológica o podría afectar la evaluación adecuada de las imágenes.

Después del procedimiento.

Se debe evitar el contacto cercano con bebés y mujeres embarazadas durante las primeras 24 horas después de la administración del radiofármaco.

Advertencias generales

El contenido de los viales del kit está destinado únicamente para su uso en la preparación de 99mTc Tektrotyd y no debe administrarse directamente a un paciente sin antes someterse al procedimiento preparativo.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

Durante la evaluación de las reacciones adversas se toman como base los siguientes datos de frecuencia:

muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

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

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

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

muy raras ($< 1 / 10.000$)

no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos atribuibles a la administración de Tektrotyd son muy raros ($< 1/10000$). Puede ocurrir dolor de cabeza transitorio o dolor epigástrico directamente después de la administración.

La exposición a la radiación de ionización está relacionada con la inducción de cáncer y con la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Como la dosis efectiva es de aproximadamente 3,8 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 740 MBq, se espera que estos eventos adversos ocurran con una probabilidad baja.

Interacciones

En los pacientes sometidos a exámenes diagnósticos con el uso de ^{99m}Tc -Tektrotyd, se debe retirar temporalmente el tratamiento con análogos de la somatostatina (tanto "en frío" como marcados con isótopos radioactivos):

- análogos de acción corta - al menos 2 días antes del examen previsto,
- análogos de acción prolongada:
 - lanreotida - al menos 3 semanas
 - octreotida - al menos 5 semanas antes del examen previsto.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La interrupción del tratamiento con análogos de la somatostatina como paso previo a la gammagrafía podría provocar efectos adversos graves, generalmente de la naturaleza de un retorno de los síntomas observados antes de iniciar este tratamiento.

No se han realizado estudios de interacción. Los datos relativos a las posibles interacciones son limitados.

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil

Cuando se pretende administrar un radiofármaco a una mujer en edad fértil, es importante determinar si está embarazada o no. Se debe suponer que cualquier mujer que haya perdido un período está embarazada hasta que se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre su posible embarazo (si la mujer ha perdido un período, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no utilicen radiaciones ionizantes (si las hubiera).

Embarazo

El uso de 99mTc-Tektrotyd está contraindicado en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de radiación que corren la madre y el feto (ver sección 4.3).

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una madre en período de lactancia, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración de radionucleidos hasta que la madre haya dejado de amamantar, y cuál es la elección de radiofármacos más adecuada, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, debe interrumpirse la lactancia durante 24 horas y desecharse las tomas extraídas.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

Adultos

El rango de actividad sugerido es de 370 a 740 MBq en una sola inyección intravenosa. La actividad a administrar depende del equipo disponible.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población de edad avanzada (mayores de 65 años). No se requiere ajuste de dosis para personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se requiere una cuidadosa atención sobre la actividad a administrar, ya que es posible que estos pacientes tengan una mayor exposición a la radiación.

Insuficiencia hepática

No es necesaria la reducción de la dosis en caso de insuficiencia hepática, ver sección correspondiente.

Población pediátrica

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de 99mTc-Tektrotyd para su uso en pacientes pediátricos.

Si no se dispone de técnicas alternativas que no utilicen radiaciones ionizantes, se debe considerar cuidadosamente su uso en niños y adolescentes, basándose en las necesidades clínicas y evaluando la relación riesgo / beneficio en este grupo de pacientes.

Debido al peligro potencial de la radiación ionizante, el 99mTc- Tektrotyd no debe usarse en niños menores de 18 años, a menos que se considere que el valor de la información clínica esperada supera el posible riesgo de la radiación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N20 incluir en la norma farmacológica el principio activo HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-Octreotida] trifluoroacetato de 20 microgramos.

3.1.6.2 BUPIVACAINA HCL 4% (40 MG/ML) - SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20219059

Radicado : 20211288317

Fecha : 20/12/2021

Interesado : GPC PHARMA S.A.S

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene bupivacaina HCL monohidrato equivalente a 40mg de Bupivacaina HCl anhidra. (Bupivacaina HCl anhidra 4% (40 mg/ml))

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anestésico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Bupivacaína o a cualquier anestésico tipo amida.

La anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier) está contraindicada, ya que la entrada accidental de bupivacaína en la circulación sistémica puede provocar reacciones tóxicas sistémicas agudas. También está contraindicada en la anestesia paracervical obstétrica. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

Deberá aplicarse en un medio hospitalario que cuente con equipo y medicamentos para reanimación cardiopulmonar y personal capacitado. Posterior a la aplicación de Bupivacaína se deberá vigilar constantemente las funciones cardiovasculares y respiratorias, los signos vitales y el estado de conciencia del paciente. No se recomienda el uso simultáneo de otro anestésico local con Bupivacaína.

Existen informes de paro cardíaco o muerte relacionados con la administración de bupivacaína durante la anestesia epidural o la anestesia por bloqueo de nervios periféricos. En algunos casos, la reanimación fue difícil o imposible a pesar de tomar las medidas adecuadas.

Como todos los productos utilizados en la anestesia local, la bupivacaína también puede tener efectos tóxicos agudos en el sistema nervioso central y cardiovascular cuando se utiliza como anestésicos locales que dan como resultado concentraciones plasmáticas elevadas. Este es el caso tras una administración intravascular accidental. Se han notificado arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular repentino y muerte en relación con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína.

Los procedimientos de anestesia regional o local solo deben realizarse en instalaciones con equipo adecuado y personal capacitado. El equipo y los medicamentos necesarios para la monitorización y posible reanimación de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato.

Los pacientes para los que se planifica un bloqueo nervioso importante o que necesitan recibir dosis altas deben gozar de una salud óptima y recibirán un catéter intravenoso antes de la anestesia. El médico responsable debe tener la formación adecuada y la experiencia necesaria en el diagnóstico y tratamiento de reacciones adversas, toxicidad sistémica y otras complicaciones.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La anestesia por bloqueo de nervios mayores (bloqueos de plexos) puede requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas de alta vascularización, a menudo cerca de vasos grandes. En estas áreas existe un mayor riesgo de inyección intravascular accidental y/o absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Para reducir el riesgo de efectos secundarios peligrosos, algunos pacientes requieren atención especial:

- Ancianos o pacientes en mal estado general.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo, ya que el anestésico local puede afectar la conducción miocárdica.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.
- Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona) deben ser controlados y debe considerarse el examen de ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Ciertos procedimientos anestésicos locales pueden estar asociados con reacciones adversas graves, independientemente del fármaco anestésico utilizado:

- Los bloqueos del nervio central pueden causar depresión cardiovascular, particularmente en presencia simultánea de hipovolemia; como resultado, la anestesia epidural debe usarse con precaución en pacientes con función cardiovascular deteriorada.
- Ocasionalmente, las inyecciones retrobulbares pueden llegar al espacio subaracnoideo craneal provocando ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones, etc. Las inyecciones retro y peribulbares conllevan un bajo riesgo de disfunción persistente de los músculos oculares. Las causas principales incluyen traumatismos y / o efectos tóxicos locales en músculos y / o nervios. La gravedad de tales reacciones tisulares está relacionada con el grado de trauma, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, al igual que con todos los anestésicos locales, se debe utilizar la concentración y la dosis efectivas más bajas de anestésico local. Los vasoconstrictores y otros adyuvantes pueden agravar las reacciones tisulares y deben usarse solo cuando estén indicados.
- Pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y el cuello producen toxicidad cerebral sistémica debido a una inyección intraarterial inadvertida.
- Una inyección inadvertida intratecal se reconoce por signos de bloqueo espinal.
- Cuando se administra Bupivacaína como inyección intraarticular, se recomienda precaución cuando se sospeche un traumatismo intraarticular reciente o la superficie de la articulación se haya vuelto particularmente rugosa debido a un procedimiento quirúrgico, ya que esto puede acelerar la absorción y dar como resultado concentraciones plasmáticas más altas.
- Existen informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos notificados se refieren a la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



que contribuyen al mecanismo de acción y la inconsistencia en la literatura científica, no se ha establecido la causalidad. La infusión continua intraarticular no es una indicación aprobada para Bupivacaína.

- Embarazo y obstetricia.

La anestesia epidural puede provocar hipotensión y bradicardia. El riesgo de tales reacciones se puede reducir, p. ej. por expansión previa del volumen sanguíneo o por inyección de un vasopresor. La hipotensión debe tratarse inmediatamente con la administración intravenosa, por ejemplo, de 5-10 mg de efedrina, repetida si es necesario.

Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable, contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 5 ml, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Bupivacaina HCl 4% Solución inyectable es comparable al de otros anestésicos locales de acción prolongada.

Los efectos adversos causados por el medicamento en sí son difíciles de distinguir de:

- los efectos fisiológicos de la anestesia por bloqueo nervioso (por ejemplo, caída de la presión arterial, bradicardia),
- eventos que fueron causados directa o indirectamente por la punción (por ejemplo, traumatismo nervioso, absceso epidural).

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica convencionalmente de la siguiente manera: 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 [$< 1/10,000$].

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, mareos.

Poco frecuentes: signos y síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida del conocimiento, temblor, aturdimiento, tinnitus, disartria, espasmos musculares).

Raras: neuropatía, lesión de nervios periféricos, aracnoiditis, paresia y paroplejía.

Trastornos oculares

Raras: diplopía.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Raras: paro cardíaco, arritmia cardíaca, fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipotensión.

Frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Raras: depresión respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: vómitos.

Trastornos renales y del tracto urinario.

Frecuentes: retención urinaria

Interacciones

Antimiasténicos, depresores del SNC, inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo la furazolidona y la procarbazina, bloqueadores neuromusculares, analgésicos opiáceos y los vasoconstrictores como la metoxamina y la fenilefrina.

La bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con otros anestésicos locales u otros ingredientes activos que estén estructuralmente relacionados con los anestésicos locales de tipo amida (por ejemplo, antiarrítmicos como lidocaína, mexiletina y tocainida), ya que sus efectos tóxicos sistémicos son aditivos.

No se han realizado estudios específicos de interacción entre bupivacaína y antiarrítmicos de clase III (p. ej., Amiodarona). Sin embargo, se recomienda precaución.

El efecto de la toxicidad sobre el sistema nervioso central aumenta gradualmente y sus signos y síntomas aumentan en intensidad. Los primeros síntomas son los siguientes: parestesia en la región de la boca, entumecimiento de la lengua, mareos, hiperacusia y tinnitus. Las alteraciones visuales y los espasmos musculares son más graves y preceden a los espasmos generalizados. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Pueden ir seguidas de pérdida del conocimiento y convulsiones epilépticas graves, que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia y la hipercapnia ocurren rápidamente después de las convulsiones debido al aumento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración normal y la pérdida de las

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



vías respiratorias funcionales. En casos severos, puede ocurrir apnea. La acidosis aumenta los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación se logra mediante la redistribución del anestésico local del SNC, seguida de su metabolismo. La recuperación puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades del fármaco.

En casos graves, se pueden observar efectos sobre el sistema cardiovascular.

Pueden producirse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas elevadas.

La toxicidad cardiovascular generalmente está precedida por signos de toxicidad en el sistema nervioso central, si el paciente no está bajo anestesia general o bajo sedantes potentes como benzodiazepinas o barbitúricos.

Por regla general, las reacciones tóxicas cardiovasculares aparecen retardadas y se acompañan de una conducción cardíaca y miocárdica deprimida. Esto implica un gasto cardíaco reducido, hipotensión, paro cardíaco, bradicardia y en algunos casos arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular y paro cardíaco. Los síntomas de toxicidad cardiovascular suelen ir acompañados de reacciones graves de toxicidad del SNC, por ejemplo, convulsiones.

Después de un bolo intravenoso muy rápido, la concentración sanguínea de bupivacaína en las arterias coronarias puede ser tan alta que se puede observar un deterioro de la circulación, solo o después de los efectos sobre el SNC. Por tanto, la depresión miocárdica puede observarse como el primer síntoma de toxicidad.

En casos raros, se ha observado un paro cardíaco sin reacciones prodrómicas del SNC. En pacientes sometidos a una fuerte sedación o que reciben anestesia general, los síntomas prodrómicos del SNC pueden estar ausentes.

Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas: No existen datos suficientes sobre el uso de bupivacaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en el embrión/feto. El medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

La bupivacaína atraviesa la barrera placentaria por simple difusión. La concentración en la circulación embrionaria/fetal aumenta a 0,14-0,6 µg/ml según la concentración sérica materna. Una posible complicación durante el uso de bupivacaína en obstetricia se manifiesta con la aparición de hipotensión en la madre.

Puede aparecer deterioro neurofisiológico en el recién nacido después de la administración de bupivacaína durante el trabajo de parto.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado casos de bradicardia fetal y muerte fetal cuando se utiliza en la anestesia con bloqueo paracervical. Por tanto, la administración de bupivacaína para el bloqueo paracervical está contraindicada.

Cuando se utilizó bupivacaína durante el trabajo de parto (anestesia epidural), apareció una cianosis dosis dependiente y anomalías neurológicas en el recién nacido (varios grados de conciencia y percepción visual). Estos últimos han persistido en las primeras semanas de vida.

La anestesia epidural con bupivacaína durante el trabajo de parto está contraindicada en caso de hemorragia masiva posible o real (p. ej., placenta baja o después de desprendimiento de placenta).

Lactantes: La bupivacaína puede pasar a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que, en general, no hay riesgo para el recién nacido.

Pediatría: No se recomienda la administración de cualquier presentación de la inyección de bupivacaína en niños menores de dos años. Clorhidrato de bupivacaina debe utilizarse en niños de < 12 años sólo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos. Sólo se dispone de datos limitados.

Geriatría: Los pacientes de edad avanzada deben recibir dosis reducidas acordes con su edad y condición física.

Vía de administración: Uso parenteral

Dosificación y grupo etario

Bupivacaina HCl 40 mg/ml, es una solución para diluir para inyección: no inyectar directamente.

Instrucciones específicas de uso

Deben evitarse las inyecciones intravasculares para prevenir reacciones de toxicidad aguda. Se recomienda administrar con cuidado antes y después de la inyección. Cuando se inyecta una dosis alta, por ejemplo, durante la anestesia epidural, se recomienda la inyección de una dosis de prueba de 3-5 ml de bupivacaína con adrenalina. Una inyección intravascular accidental provoca una aceleración temporal de la frecuencia cardíaca.

La dosis principal debe inyectarse lentamente, a una velocidad de 25 a 50 mg/min, o en dosis incrementales, mientras se mantiene el contacto verbal con el paciente. Suspenda inmediatamente la inyección tan pronto como aparezcan los síntomas de toxicidad. Deben evitarse dosis innecesariamente altas de anestésico local. El bloqueo completo de todas las fibras nerviosas grandes generalmente requiere dosis más altas de

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



medicación. Una concentración más baja está indicada para nervios más pequeños o cuando se requiere un bloqueo nervioso de menor intensidad (p. ej., para aliviar los dolores de contracción). La cantidad de medicamento administrado determina el alcance de la anestesia.

Para extender la anestesia, se puede colocar un catéter para permitir la inyección o infusión del anestésico local. Esta es una técnica común para la anestesia epidural y también se puede aplicar, por ejemplo, en el bloqueo del plexo braquial o en la anestesia interpleural. La duración del tratamiento durante la perfusión posoperatoria se limita a un máximo de 3 días.

Dosis habitual

La experiencia actual muestra que la administración de 400 mg durante 24 horas es bien tolerada por un adulto medio.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha, no se ha investigado el uso y la seguridad de Bupivacaína Sintética solución inyectable en niños y adolescentes.

La siguiente tabla muestra las dosis recomendadas para los procedimientos más comunes. La experiencia clínica y el conocimiento del estado físico general del paciente son importantes para calcular la dosis necesaria. Cuando se requiere un bloqueo nervioso prolongado, ya sea mediante infusión continua o inyección en bolo repetida, se debe tener en cuenta el riesgo de alcanzar un nivel plasmático tóxico o de causar una lesión local del nervio.

Las dosis que se muestran en la tabla son necesarias para una anestesia eficaz y deben considerarse como las dosis recomendadas para ser aplicadas en el adulto medio.

El tiempo de inicio y la duración de la acción varían entre individuos y son imposibles de predecir con precisión. Para conocer las otras técnicas de anestesia regional, consulte la literatura especializada correspondiente.

Instrucciones para la dilución de Bupivacaína Sintética al 4% con una solución inyectable de NaCl al 0.9%.

Bupivacaína HCl 4% Solución inyectable es una solución inyectable concentrada que debe diluirse con NaCl al 0.9% antes de su administración:

Concentración deseada	Diluir a:
0.25% (2.5 mg/ml)	1 ml a 16 ml
0.4% (4 mg/ml)	1 ml a 10 ml
0.5% (5 mg/ml)	1 ml a 8 ml

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Dosis recomendada

Tipo de bloqueo	Concentración		Dosis		Tiempo de inicio	Duración de la acción
	mg/ml	%	ml	mg	min	h
Anestesia quirúrgica						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> Cirugía ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
	7.5	0.75	15-20	112.5-150	10-15	3-4
Cesárea ¹	5.0	0.5	15-30	75-150	15-30	2-3
<i>Anestesia epidural torácica</i> Cirugía ¹	2.5	0.25	5-15	12.5-37.5	10-15	1.5-2
	5.0	0.5	5-10	25-50	10-15	2-3
<i>Bloqueo caudal epidural</i> ¹	2.5	0.25	20-30	50-75	20-30	1-2
	5.0	0.5	20-30	100-150	15-30	2-3
<i>Bloqueo del nervio principal</i> ² (p. ej., plexo braquial, femoral, ciático)	5.0	0.5	10-35	50-175	15-30	4-8
<i>Bloqueo regional</i> (p. ej., bloqueo e infiltración de nervio periférico)	2.5	0.25	< 60	< 150	1-3	3-4
	5.0	0.5	≤30	≤150	1-10	3-8
Tratamiento de dolor agudo						
<i>Anestesia epidural lumbar</i> (p. ej., manejo del dolor posoperatorio)	2.5	0.25	6-15*	15-37.5*	2-5	1-2
Inyecciones intermitentes ³	1.25	0.125	10-	12.5-18.8/h	---	---
	2.5	0.25	15/h	12.5-18.8/h	---	---
Infusión continua ⁴	1.25	0.125	5-	6.3-12.5/h	---	---
	1.0	0.1	7.5/h	6.3-12.5/h	---	---
Infusión continua,	0.625	0.0625	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



manejo del dolor del parto ⁴			6.3-12.5/h 10-20/h			
<i>Anestesia epidural torácica</i>	1.25	0.125	5-10/h	6.3-12.5/h	---	---
Infusión continua	2.5	0.25	4-7.5/h	10-18.8/h	---	---
<i>Bloqueo intraarticular^{5 6}</i> <i>(por ejemplo, después de una artroscopia de rodilla)</i>	2.5	0.25	≤40	≤100	5-10	2-4 h después del lavado
<i>Bloqueo regional</i> <i>(p. ej., bloqueo e infiltración de nervios periféricos)</i>	2.5	0.25	≤60	≤150	1-3	3-4

Dosis, incluida la dosis de prueba.

Para un bloqueo nervioso importante, la dosis debe adaptarse según el lugar de administración y el estado del paciente.

Independientemente del anestésico local utilizado, el plexo interescalearnico y los bloqueos supraclaviculares pueden causar efectos secundarios graves.

Total ≤ 400 mg/24 h.

Esta solución se usa a menudo para una aplicación epidural en asociación con un opioide adecuado para el manejo del dolor. Total ≤ 400 mg/24 h.

Si se administra bupivacaína adicional mediante cualquier otra técnica en el mismo paciente, no se debe exceder el límite de dosis total de 150 mg.

Ha habido informes poscomercialización de condrolisis en pacientes que recibieron una infusión continua intraarticular posoperatoria de anestésicos locales. Bupivacain Sintetica para perfusión intraarticular continua no es una indicación aprobada.

*) Intervalo mínimo 30 minutos.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de obtención de registro sanitario
- Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión considera que el interesado debe allegar mayor información clínica con evidencia de la eficacia y seguridad de la nueva concentración del producto de la referencia.

La Sala considera que el interesado debe justificar la inclusión de esta nueva concentración en el listado de vitales no disponibles, dado que existen en el mercado varias concentraciones con el mismo principio activo que pueden utilizarse para la indicación y usos propuestos.

3.1.6.3 INVEGA HAFYERA® SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20219445
Radicado : 20211293407
Fecha : 23/12/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada mL de Suspensión inyectable de liberación extendida contiene 312mg palmitato de paliperidona equivalente a 200mg de paliperidona

En las siguientes presentaciones:

- Cada jeringa prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x **3,5 ml** contiene 1092 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 700 mg de paliperidona.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Cada jeringa prellenada prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x **5,0 ml** con 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 1000 mg de paliperidona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación extendida

Indicaciones:

INVEGA HAFYERA®, una inyección con duración de 6 meses está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que han sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses o con el producto inyectable de palmitato de paliperidona durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses.

Contraindicaciones

INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona.

Precauciones y advertencias

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado que el síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatinfosfoquinasa sérica, ocurre con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos de SNM, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Discinesia tardía / síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina se han relacionado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/ o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la suspensión de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la suspensión gradual de uno o ambos tratamientos (ver sección Interacciones).

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba INVEGA HAFYERA® en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en el uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto sobre el intervalo QT/ Intervalo QTc y electrofisiología cardíaca).

Reacciones de hipersensibilidad

En muy raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes (ver sección Dosificación y forma de administración y Reacciones adversas).

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, suspenda el uso de INVEGA HAFYERA®; iniciar las medidas de apoyo generales según sea clínicamente apropiado y vigilar al paciente hasta que desaparezcan los signos y síntomas (ver sección Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Hiper glucemia y diabetes mellitus

Se han notificado casos de hiper glucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con hiper glucemia no se entiende completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA HAFYERA®, debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiper glucemia y diabetes mellitus (ver también sección Reacciones adversas).

Cambios en el peso corporal

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se ha informado un cambio de peso significativo con INVEGA HAFYERA®. Se recomienda la vigilancia clínica del peso (ver también sección Reacciones adversas, Cambios en el peso corporal).

Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA HAFYERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones.

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de palmitato de paliperidona según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Datos de estudios clínicos

Los datos presentados en la Tabla 8 se derivan del estudio clínico de INVEGA HAFYERA®, en el que 702 pacientes estabilizados con palmitato de paliperidona de 1 mes o 3 meses fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA® (478 pacientes) o 3 meses palmitato de paliperidona (224 pacientes) durante un período de 12 meses.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa ^b	Estudio abierto PP1M/PP3Ma	PP3Ma	Doble ciego INVEGA HAFYERA®
	(N = 838) n(%)	(N=224) n(%)	(N=478) n(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	0	2 (0.9)	5 (1.0)
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	0	2 (0.9)	1 (0.2)
Taquicardia	3 (0.4)	1 (0.4)	7 (1.5)
Trastornos del oído y del laberinto			
Vértigo	1 (0.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	2 (0.2)	0	5 (1.0)
Diarrea	6 (0.7)	2 (0.9)	11 (2.3)
Náusea	5 (0.6)	2 (0.9)	5 (1.0)
Vómitos	4 (0.5)	0	5 (1.0)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (1.9)
Reacción en el sitio de la inyección	82 (9.8)	10 (4.5)	51 (10.7)
Trastornos hepatobiliares			
Elevación de transaminasas	1 (0.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
Infecciones e infestaciones			
Cistitis	1 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
Infección del tracto respiratorio	0	0	3 (0.6)
Amigdalitis	1 (0.1)	0	4 (0.8)
Infección del tracto respiratorio superior	47 (5.6)	28 (12.5)	55 (11.5)
Infección del tracto urinario	4 (0.5)	2 (0.9)	13 (2.7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de los triglicéridos en sangre	0	2 (0.9)	6 (1.3)
Disminución del apetito	3 (0.4)	0	2 (0.4)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Diabetes mellitus	1 (0.1)	2 (0.9)	9 (1.9)
Hiper glucemia	0	3 (1.3)	4 (0.8)
Aumento del apetito	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)
Disminución del peso	4 (0.5)	7 (3.1)	8 (1.7)
Aumento de peso	8 (1.0)	18 (8.0)	43 (9.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	5 (0.6)	2 (0.9)	12 (2.5)
Dolor musculoesquelético	13 (1.6)	3 (1.3)	13 (2.7)
Trastornos del sistema nervioso			
Acatasia	25 (3.0)	8 (3.6)	17 (3.6)
Discinesia	11 (1.3)	2 (0.9)	7 (1.5)
Distonia	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Dolor de cabeza	16 (1.9)	12 (5.4)	32 (6.7)
Parkinsonismo	28 (3.3)	8 (3.6)	24 (5.0)
Sedación / somnolencia	14 (1.7)	3 (1.3)	8 (1.7)
Discinesia tardía	0	0	1 (0.2)
Temblores	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	25 (3.0)	1 (0.4)	15 (3.1)
Depresión	5 (0.6)	4 (1.8)	4 (0.8)
Insomnio	30 (3.6)	5 (2.2)	15 (3.1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Amenorrea	6 (0.7)	3 (1.3)	5 (1.0)
Dolor de mama	0	0	1 (0.2)
Galactorrea	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastorno menstrual	9 (1.1)	5 (2.2)	9 (1.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1 (0.1)	4 (1.8)	5 (1.0)

a PP1M/ PP3M: suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes / suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses

b Se combinaron los siguientes términos:

La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia microcítica, anemia normocítica normocrómica, disminución del conteo de glóbulos rojos

La bradicardia incluye bradicardia, bradicardia sinusal

La taquicardia incluye aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia

La diarrea incluye diarrea, diarrea infecciosa

La fatiga incluye fatiga, letargo, apatía, pereza

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La reacción en el lugar de la inyección incluye dolor en el lugar de la administración, reacción en el lugar de la administración, dolor de glúteos, malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, extravasación del lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, Edema en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección, Prurito en el lugar de la inyección, Erupción en el lugar de la inyección Elevación de transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas

La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio

La amigdalitis incluye faringoamigdalitis, amigdalitis

La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior Aumento de triglicéridos en sangre incluye aumento de triglicéridos en sangre, hipertrigliceridemia

La diabetes mellitus incluye diabetes mellitus, control inadecuado de la diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2

La hiperglucemia incluye aumento de glucosa en sangre, hiperglucemia

El aumento de peso incluye aumento de peso anormal, aumento del índice de masa corporal, obesidad, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso

El dolor de espalda incluye dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de columna

El dolor musculoesquelético incluye dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

La acatisia incluye acatisia, hipercinesia, síndrome de piernas inquietas, inquietud

La distonía incluye blefaroespasmo, espasmo cervical, distonía, emprostotonos, espasmo facial, hipertonía, laringoespasmo, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, mionía, oculogiración, crisis oculógira, opistótonos, distonía oromandibular, espasmo orofaríngeo, espasmo tetónico laríngeo, Espasmo de lengua, tortícolis, trismo

El parkinsonismo incluye acinesia, bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, facies enmascarada, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez nuchal, fenómeno de encendido y apagado, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana marcha, temblor parkinsoniano en reposo, parkinsonismo, hipersecreción salival

La sedación / somnolencia incluye hipersomnia, sedación, somnolencia Temblor incluye Temblor de acción, Temblor

La depresión incluye estado de ánimo deprimido, depresión, síntoma depresivo Galactorrea incluye secreción mamaria, galactorrea

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



El trastorno menstrual incluye hipomenorrea, trastorno menstrual, retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea

El exantema incluye exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema maculopapular, exantema papular, exantema vesicular

La hipertensión incluye aumento de la presión arterial, hipertensión esencial, hipertensión

Otros datos de estudios clínicos

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales notificadas con paliperidona y / o risperidona en pruebas clínicas.

Las reacciones adversas adicionales notificadas en la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, no incluidas en la Tabla 8, se muestran en la Tabla 9a.

Tabla 9a: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que se notificaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada de doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas

Reacción adversa^b

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, trastorno de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto

Dolor de oído

Trastornos endocrinos

Hiperprolactinemia

Trastornos oculares

Conjuntivitis, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, dispepsia, disfagia, gastroenteritis, obstrucción intestinal, dolor de muelas^a

Infecciones e infestaciones

Bronquitis, infección del oído, influenza, onicomycosis, neumonía, sinusitis

Lesión, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento

Caídas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, mareo postural, titubeo de la cabeza

Trastornos psiquiátricos

Agitación

Trastornos renales y urinarios

Polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Agrandamiento de los senos, disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Astenia, aumento de la temperatura corporal, dolor de pecho, malestar, edema, pirexia

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos hepatobiliares

Aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento de enzimas hepáticas

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema, prurito, dermatitis seborreica, urticaria

^a Reportado por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses.

^b Se combinaron los siguientes términos:

El bloqueo auriculoventricular incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado

El trastorno de la conducción incluye bloqueo de la rama del haz, bloqueo de la rama del haz a la izquierda, bloqueo de la rama del haz a la derecha, trastorno de la conducción

El intervalo QT del electrocardiograma prolongado incluye la prolongación del intervalo del QT corregido del electrocardiograma, el intervalo QT corregido del electrocardiograma anormal, el intervalo QT del electrocardiograma prolongado, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT largo congénito

La hiperprolactinemia incluye, aumento de la prolactina en sangre, hiperprolactinemia

La conjuntivitis incluye conjuntivitis, secreción ocular

Visión borrosa incluye Visión borrosa, agudeza visual reducida

El malestar abdominal incluye malestar abdominal, malestar estomacal

El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

La sequedad de boca incluye aptialismo, sequedad de boca

La gastroenteritis incluye gastritis, gastroenteritis

La obstrucción intestinal incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino delgado

La bronquitis incluye bronquitis, traqueobronquitis

La infección de oído incluye infección de oído, otitis media, otitis media crónica

La influenza incluye influenza, enfermedad similar a la influenza

Las reacciones adversas adicionales notificadas en otras pruebas clínicas de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 9b.

Tabla 9b: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que no se informaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas

Reacción adversa^b

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Aumento del recuento de eosinófilos, neutropenia, disminución del conteo de glóbulos blancos

Trastornos cardíacos

Electrocardiograma anormal, síndrome de taquicardia ortostática postural, arritmia sinusal

Trastornos del oído y del laberinto

Tinnitus

Trastornos endocrinos

Glucosa presente en la orina

Trastornos oculares

Ojo seco, trastorno del movimiento ocular, giro de los ojos, glaucoma, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia

Trastornos gastrointestinales

Queilitis, incontinencia fecal, fecaloma, flatulencia, lengua hinchada

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia, hiperinsulinemia, polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Postura anormal, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Trastorno del equilibrio, isquemia cerebral, convulsiones. Coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, alteración de la atención, disartria, hipoestesia, pérdida del conocimiento, síndrome neuroléptico maligno, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, no responde a los estímulos

Trastornos psiquiátricos

Anorgasmia, afecto embotado, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadilla, trastorno del sueño

Trastornos renales y urinarios

Disuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Molestia en las mamas, congestión mamaria, trastorno de la eyaculación, ginecomastia, disfunción sexual, secreción vaginal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, congestión del tracto respiratorio, sibilancias

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acné, caspa, erupción farmacológica, piel seca, eccema, hiperqueratosis, decoloración de la piel

Trastornos vasculares

Enrojecimiento, hipotensión, isquemia, hipotensión ortostática

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Disminución de la temperatura corporal, malestar en el pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, marcha anormal, induración, sed

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones

Acarodermatitis, celulitis, infección ocular, absceso subcutáneo

b Se combinaron los siguientes términos:

La neutropenia incluye: granulocitopenia, neutropenia

El síndrome de taquicardia ortostática postural incluye: aumento de la respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural

La hiperinsulinemia incluye: aumento de la insulina en sangre, hiperinsulinemia

La isquemia cerebral incluye: isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ataque isquémico transitorio

La convulsión incluye: convulsión, convulsión de gran mal La disartria incluye: disartria, trastorno del habla

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las molestias en las mamas incluyen: molestias en las mamas, hinchazón de las mamas, sensibilidad en las mamas

El trastorno de la eyaculación incluye: Eyaculación retrasada, trastorno de la eyaculación, fallo de la eyaculación, eyaculación retrógrada.

El eccema incluye: eccema dishidrótico, eccema, eccema asteatótico La hipotensión incluye: disminución de la presión arterial, hipotensión

El edema facial incluye: edema circumoral, hinchazón ocular, edema palpebral, edema facial, hinchazón labial, edema bucal, edema periorbitario

La marcha anormal incluye: marcha anormal, alteración de la marcha

La hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad

Interacciones

Se recomienda precaución cuando se prescribe INVEGA HAFYERA® con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.

Dado que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar el potencial de interacción farmacológica.

Posibilidad de que INVEGA HAFYERA® afecte a otros fármacos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que paliperidona inhiba la eliminación de fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) a altas concentraciones. No existen datos de estudios in vivo y se desconoce la importancia clínica.

Dados los efectos primarios de la paliperidona sobre el CNS (ver sección Reacciones adversas), INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo cuando INVEGA HAFYERA® se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial.

La administración concomitante de tabletas orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con tabletas de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

La interacción farmacocinética entre INVEGA HAFYERA® y litio es poco probable.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a INVEGA HAFYERA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Si bien los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicios in vitro ni in vivo de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios in vitro han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La paliperidona se metaboliza de forma limitada por el CYP2D6 (ver sección Propiedades farmacocinéticas: Metabolismo y Excreción). En un estudio de interacción en sujetos sanos en el que se administró paliperidona oral concomitantemente con paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día provocó una disminución de aproximadamente un 37% en la C_{max} media y el AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% de la eliminación renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La paliperidona, un catión bajo pH fisiológico se excreta principalmente sin cambios por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco conocido por inhibir el transporte activo del fármaco catiónico renal no influyó en la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de una dosis única de una tableta de liberación prolongada de paliperidona oral de 12 mg con tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico (dos tabletas de 500 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente el resultado de una mayor absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto significativo sobre la eliminación sistémica, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre las tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico y la inyección intramuscular de INVEGA HAFYERA®. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA HAFYERA®.

La interacción farmacocinética entre el litio y INVEGA HAFYERA® es poco probable.

Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede provocar la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos (ver sección Advertencias y precauciones).

Poblaciones Especiales

Pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INVEGA HAFYERA® en pacientes <18 años.

Adultos mayores (65 años y mayores)

En general, la dosis de INVEGA HAFYERA® recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



reducción de la función renal, ver a continuación sección Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina ≥ 50 a ≤ 80 mL / min), se debe ajustar la dosis y estabilizar al paciente utilizando 1 mes. La dosis máxima recomendada de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve es de 700 mg.

INVEGA HAFYERA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (eliminación de creatinina <50 mL / min).

Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Otras poblaciones

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® por motivos de género, raza o tabaquismo. (Para mujeres embarazadas y madres lactantes, ver sección Embarazo y lactancia y fertilidad).

Vía de administración

INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cuerpos extraños y decoloración antes de la administración. Este producto altamente concentrado requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa:

- Sosteniendo la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, agite la jeringa con un movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante al menos 15 segundos.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Descanse brevemente, luego agite nuevamente de la misma manera, movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante 15 segundos más.

Proceda inmediatamente a inyectar INVEGA HAFYERA®. Si transcurren más de cinco minutos antes de que se administre la inyección, vuelva a agitar la jeringa, como se indicó anteriormente, para resuspender el medicamento (ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación).

INVEGA HAFYERA® está diseñado únicamente para uso intramuscular en el glúteo. No administrar por ninguna otra vía. Evite la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones divididas. Inyecte lentamente, profundamente en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las futuras inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Independientemente del peso del paciente, INVEGA HAFYERA® debe administrarse utilizando únicamente las agujas de pared delgada de 20 G y 1½ pulgadas que se proporcionan en el paquete INVEGA HAFYERA®. No use agujas de los paquetes de productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

Administración incompleta

INVEGA HAFYERA® es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa y prevenir la obstrucción de la aguja durante la inyección. La agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. El envío y almacenamiento de la caja en orientación horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado. Siga los detalles de la sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación para evitar una inyección incompleta.

Sin embargo, en el caso de una dosis administrada de forma incompleta, no vuelva a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administre otra dosis de INVEGA HAFYERA®. Vigile de cerca y trate al paciente con suplementos orales según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de INVEGA HAFYERA® de 6 meses.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y grupo etario

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que se haya establecido un tratamiento adecuado con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona al menos cuatro meses en dosis de 100 mg o 150 mg (ver Tabla 1) o el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses en dosis de 350 mg o 525 mg (ver Tabla 2) durante al menos un ciclo de inyección.

Para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de comenzar con INVEGA HAFYERA®.

Dosis

INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 1 mes

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 1: Conversión de palmitato de paliperidona de 1 mes a palmitato de paliperidona de 6 meses

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

No existen dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25, 50 y 75 mg de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes, ya que estas conversiones no se estudiaron.

INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 3 meses

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administrarse hasta 14 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 2: Conversión de palmitato de paliperidona de 3 meses a palmitato de paliperidona de 6 meses

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 175 y 263 mg de 3 meses, ya que esta conversión no se estudió.

Después de la dosis inicial, INVEGA HAFYERA® debe administrarse cada 6 meses. Se deben evitar las dosis omitidas de INVEGA HAFYERA®, aunque las inyecciones administradas hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses no se consideran una dosis omitida.

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® cada 6 meses entre los niveles de dosis de 700 mg y 1000 mg según la tolerabilidad y / o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada del palmitato de paliperidona de 6 meses, es posible que la respuesta del paciente a una dosis ajustada no sea evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

Dosis omitida

Ventana de dosificación:

Para evitar una dosis olvidada, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses.

Dosis omitida durante 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas hasta menos de 8 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Régimen de reinicio después de perder más de 6 meses y 3 semanas, hasta, pero menos de 8 meses de INVEGA HAFYERA®

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Régimen de reinicio recomendado después de faltar > 6 meses y 3 semanas hasta < 8 meses de INVEGA HAFYERA®		
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el músculo deltoides)	Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	1 mes después del día 1
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Dosis omitida 8 meses hasta 11 meses inclusive desde la última inyección

Si han pasado de 8 meses hasta inclusive 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Régimen de reinicio después de omitir más de 8 meses hasta 11 meses de INVEGA HAFYERA®

Régimen de reinicio recomendado después de omitir ≥ 8 meses a ≤ 11 meses de INVEGA HAFYERA®			
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes (en el músculo deltoides)		Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

Dosis omitida más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, reinicie el tratamiento con la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes como se describe en la información de prescripción de ese producto. INVEGA HAFYERA® se puede reanudar después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con una inyección de palmitato de paliperidona de un mes durante al menos 4 meses. Para establecer una dosis de mantenimiento adecuada, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes tengan la misma concentración antes de reiniciar INVEGA HAFYERA®.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 concentración con fines de obtención de registro
- Inserto Versión CCDS 22 octubre 2020 allegado mediante radicado 20211293407
- Información para Prescribir Versión CCDS 22 octubre 2020 allegado mediante radicado 20211293407

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir en advertencias lo relacionado con:

- En pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia se ha visto aumento de mortalidad y de reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo el accidente cerebrovascular.
- Riesgo de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- Hiperprolactinemia
- Como otros antipsicóticos, Invega Hafyera puede afectar la capacidad cognitiva y motora.

Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda

- No se debe utilizar INVEGA HAFYERA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas.
- Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante.

En poblaciones especiales: pacientes con insuficiencia renal

- No se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina <90 ml/min) debido a que el ajuste de dosis requerido no es posible con las dosis disponibles de INVEGA HAFYERA.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En poblaciones especiales, pacientes mayores de 65 años:

- Este fármaco se excreta sustancialmente por vía renal y su depuración disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal, no se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Pacientes de edad avanzada con demencia

- INVEGA HAFYERA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de INVEGA HAFYERA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares. La experiencia obtenida con la risperidona se considera aplicable también a la paliperidona.

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

Composición:

- Cada mL de Suspensión inyectable de liberación extendida contiene 312mg palmitato de paliperidona equivalente a 200mg de paliperidona

En las siguientes presentaciones:

- Cada jeringa prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 3,5 ml contiene 1092 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 700 mg de paliperidona.
- Cada jeringa prellenada prellenada de suspensión inyectable de liberación extendida x 5,0 ml con 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a 1000 mg de paliperidona.

Indicaciones:

INVEGA HAFYERA®, una inyección con duración de 6 meses está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que han sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses o con el producto inyectable de palmitato de paliperidona durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones

INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, INVEGA HAFYERA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona.

Precauciones y advertencias

- En pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia se ha visto aumento de mortalidad y de reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo el accidente cerebrovascular.
- Riesgo de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- Hiperprolactinemia
- Como otros antipsicóticos, Invega Hafyera puede afectar la capacidad cognitiva y motora.

Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda

- No se debe utilizar INVEGA HAFYERA para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas.
- Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante.

En poblaciones especiales: pacientes con insuficiencia renal

- No se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina <90 ml/min) debido a que el ajuste de dosis requerido no es posible con las dosis disponibles de INVEGA HAFYERA.

En poblaciones especiales, pacientes mayores de 65 años:

- Este fármaco se excreta sustancialmente por vía renal y su depuración disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal, no se recomienda el uso de INVEGA HAFYERA en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Pacientes de edad avanzada con demencia

- **INVEGA HAFYERA no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de INVEGA HAFYERA a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares. La experiencia obtenida con la risperidona se considera aplicable también a la paliperidona.**

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado que el síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatinfosfoquinasa sérica, ocurre con fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros signos clínicos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas indicativos de SNM, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Discinesia tardía / síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de la dopamina se han relacionado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/ o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la suspensión de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA HAFYERA®. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se recomienda precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la suspensión gradual de uno o ambos tratamientos (ver sección Interacciones).

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INVEGA HAFYERA® en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en el uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto sobre el intervalo QT/ Intervalo QTc y electrofisiología cardíaca).

Reacciones de hipersensibilidad

En muy raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes que previamente habían tolerado risperidona oral o paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 1 mes (ver sección Dosificación y forma de administración y Reacciones adversas).

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, suspenda el uso de INVEGA HAFYERA®; iniciar las medidas de apoyo generales según sea clínicamente apropiado y vigilar al paciente hasta que desaparezcan los signos y síntomas (ver sección Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de antecedentes de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos factores de confusión, la relación entre el uso antipsicótico atípico y los eventos adversos relacionados con hiperglucemia no se entiende completamente. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA HAFYERA®, debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus (ver también sección Reacciones adversas).

Cambios en el peso corporal

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se ha informado un cambio de peso significativo con INVEGA HAFYERA®. Se recomienda la vigilancia clínica del peso (ver también sección Reacciones adversas, Cambios en el peso corporal).

Hipotensión ortostática

Paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. INVEGA HAFYERA® debe usarse con

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA HAFYERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras condiciones que potencialmente disminuyan el umbral de convulsiones.

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de palmitato de paliperidona según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Datos de estudios clínicos

Los datos presentados en la Tabla 8 se derivan del estudio clínico de INVEGA HAFYERA®, en el que 702 pacientes estabilizados con palmitato de paliperidona de 1 mes o 3 meses fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir INVEGA HAFYERA® (478 pacientes) o 3 meses palmitato de paliperidona (224 pacientes) durante un período de 12 meses.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada.

Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 8: Incidencias de reacciones adversas en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® para la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa ^b	Estudio abierto	PP3Ma	Doble ciego
	PP1M/PP3Ma (N = 838) n(%)	PP3Ma (N=224) n(%)	INVEGA HAFYERA® (N=478) n(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	0	2 (0.9)	5 (1.0)
Trastornos cardíacos			
Bradicardia	0	2 (0.9)	1 (0.2)
Taquicardia	3 (0.4)	1 (0.4)	7 (1.5)
Trastornos del oído y del laberinto			
Vértigo	1 (0.1)	1 (0.4)	4 (0.8)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	2 (0.2)	0	5 (1.0)
Diarrea	6 (0.7)	2 (0.9)	11 (2.3)
Náusea	5 (0.6)	2 (0.9)	5 (1.0)
Vómitos	4 (0.5)	0	5 (1.0)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (1.9)
Reacción en el sitio de la inyección	82 (9.8)	10 (4.5)	51 (10.7)
Trastornos hepatobiliares			
Elevación de transaminasas	1 (0.1)	3 (1.3)	8 (1.7)
Infecciones e infestaciones			
Cistitis	1 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
Infección del tracto respiratorio	0	0	3 (0.6)
Amigdalitis	1 (0.1)	0	4 (0.8)
Infección del tracto respiratorio superior	47 (5.6)	28 (12.5)	55 (11.5)
Infección del tracto urinario	4 (0.5)	2 (0.9)	13 (2.7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de los triglicéridos en sangre	0	2 (0.9)	6 (1.3)
Disminución del apetito	3 (0.4)	0	2 (0.4)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Diabetes mellitus	1 (0.1)	2 (0.9)	9 (1.9)
Hiper glucemia	0	3 (1.3)	4 (0.8)
Aumento del apetito	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)
Disminución del peso	4 (0.5)	7 (3.1)	8 (1.7)
Aumento de peso	8 (1.0)	18 (8.0)	43 (9.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	5 (0.6)	2 (0.9)	12 (2.5)
Dolor musculoesquelético	13 (1.6)	3 (1.3)	13 (2.7)
Trastornos del sistema nervioso			
Acatasia	25 (3.0)	8 (3.6)	17 (3.6)
Discinesia	11 (1.3)	2 (0.9)	7 (1.5)
Distonia	3 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.6)
Dolor de cabeza	16 (1.9)	12 (5.4)	32 (6.7)
Parkinsonismo	28 (3.3)	8 (3.6)	24 (5.0)
Sedación / somnolencia	14 (1.7)	3 (1.3)	8 (1.7)
Discinesia tardía	0	0	1 (0.2)
Temblores	2 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	25 (3.0)	1 (0.4)	15 (3.1)
Depresión	5 (0.6)	4 (1.8)	4 (0.8)
Insomnio	30 (3.6)	5 (2.2)	15 (3.1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Amenorrea	6 (0.7)	3 (1.3)	5 (1.0)
Dolor de mama	0	0	1 (0.2)
Galactorrea	2 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastorno menstrual	9 (1.1)	5 (2.2)	9 (1.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.4)
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1 (0.1)	4 (1.8)	5 (1.0)

a **PP1M/ PP3M: suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 1 mes / suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses**

b **Se combinaron los siguientes términos:**

La anemia incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia microcítica, anemia normocítica normocrómica, disminución del conteo de glóbulos rojos

La bradicardia incluye bradicardia, bradicardia sinusal

La taquicardia incluye aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia sinusal, taquicardia La diarrea incluye diarrea, diarrea infecciosa

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La fatiga incluye fatiga, letargo, apatía, pereza

La reacción en el lugar de la inyección incluye dolor en el lugar de la administración, reacción en el lugar de la administración, dolor de glúteos, malestar en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, extravasación del lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, Edema en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección, Prurito en el lugar de la inyección, Erupción en el lugar de la inyección Elevación de transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de transaminasas.

La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio.

La amigdalitis incluye faringoamigdalitis, amigdalitis

La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior Aumento de triglicéridos en sangre incluye aumento de triglicéridos en sangre, hipertrigliceridemia.

La diabetes mellitus incluye diabetes mellitus, control inadecuado de la diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 2 que requiere insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2.

La hiperglucemia incluye aumento de glucosa en sangre, hiperglucemia

El aumento de peso incluye aumento de peso anormal, aumento del índice de masa corporal, obesidad, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso

El dolor de espalda incluye dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de columna

El dolor musculoesquelético incluye dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

La acatisia incluye acatisia, hipercinesia, síndrome de piernas inquietas, inquietud

La distonía incluye blefaroespasmo, espasmo cervical, distonía, emprostotonos, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contracciones musculares involuntarias, contracturas musculares, miotonía, oculogiración, crisis oculógira, opistótonos, distonía oromandibular, espasmo orofaríngeo, espasmo tetónico laríngeo, Espasmo de lengua, torticolis, trismo.

El parkinsonismo incluye acinesia, bradicinesia, rigidez de la rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, facies enmascarada, rigidez muscular, tensión muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez nucal, fenómeno de encendido y apagado, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana marcha, temblor parkinsoniano en reposo, parkinsonismo, hipersecreción salival

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La sedación / somnolencia incluye hipersomnias, sedación, somnolencia Temblor incluye Temblor de acción, Temblor

La depresión incluye estado de ánimo deprimido, depresión, síntoma depresivo Galactorrea incluye secreción mamaria, galactorrea

El trastorno menstrual incluye hipomenorrea, trastorno menstrual, retraso en la menstruación, menstruación irregular, oligomenorrea

El exantema incluye exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema maculopapular, exantema papular, exantema vesicular

La hipertensión incluye aumento de la presión arterial, hipertensión esencial, hipertensión

Otros datos de estudios clínicos

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. Paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales notificadas con paliperidona y / o risperidona en pruebas clínicas.

Las reacciones adversas adicionales notificadas en la prueba clínica de INVEGA HAFYERA®, no incluidas en la Tabla 8, se muestran en la Tabla 9a.

Tabla 9a: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que se notificaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada de doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas

Reacción adversa^b

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, trastorno de la conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto

Dolor de oído

Trastornos endocrinos

Hiperprolactinemia

Trastornos oculares

Conjuntivitis, visión borrosa

Trastornos gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal, boca seca, dispepsia, disfagia, gastroenteritis, obstrucción intestinal, dolor de muelas^a

Infecciones e infestaciones

Bronquitis, infección del oído, influenza, onicomycosis, neumonía, sinusitis

Lesión, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento

Caídas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, mareo postural, titubeo de la cabeza

Trastornos psiquiátricos

Agitación

Trastornos renales y urinarios

Polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Agrandamiento de los senos, disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Astenia, aumento de la temperatura corporal, dolor de pecho, malestar, edema, pirexia

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos hepatobiliares

Aumento de gamma-glutamyltransferasa, aumento de enzimas hepáticas

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema, prurito, dermatitis seborreica, urticaria

^a Reportado por $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses.

^b Se combinaron los siguientes términos:

El bloqueo auriculoventricular incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado

El trastorno de la conducción incluye bloqueo de la rama del haz, bloqueo de la rama del haz a la izquierda, bloqueo de la rama del haz a la derecha, trastorno de la conducción

El intervalo QT del electrocardiograma prolongado incluye la prolongación del intervalo del QT corregido del electrocardiograma, el intervalo QT corregido del electrocardiograma anormal, el intervalo QT del electrocardiograma prolongado, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT largo congénito

La hiperprolactinemia incluye, aumento de la prolactina en sangre, hiperprolactinemia

La conjuntivitis incluye conjuntivitis, secreción ocular

Visión borrosa incluye Visión borrosa, agudeza visual reducida

El malestar abdominal incluye malestar abdominal, malestar estomacal

El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

La sequedad de boca incluye aptialismo, sequedad de boca

La gastroenteritis incluye gastritis, gastroenteritis

La obstrucción intestinal incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino delgado

La bronquitis incluye bronquitis, traqueobronquitis

La infección de oído incluye infección de oído, otitis media, otitis media crónica

La influenza incluye influenza, enfermedad similar a la influenza

Las reacciones adversas adicionales notificadas en otras pruebas clínicas de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 9b.

Tabla 9b: Reacciones adversas adicionales para risperidona / paliperidona que no se informaron en pacientes tratados con INVEGA HAFYERA® en la prueba controlada aleatorizada doble ciego activa en pacientes con esquizofrenia

Clasificación por órganos y sistemas

Reacción adversa^b

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Aumento del recuento de eosinófilos, neutropenia, disminución del conteo de glóbulos blancos

Trastornos cardíacos

Electrocardiograma anormal, síndrome de taquicardia ortostática postural, arritmia sinusal

Trastornos del oído y del laberinto

Tinnitus

Trastornos endocrinos

Glucosa presente en la orina

Trastornos oculares

Ojo seco, trastorno del movimiento ocular, giro de los ojos, glaucoma, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia

Trastornos gastrointestinales

Queilitis, incontinencia fecal, fecaloma, flatulencia, lengua hinchada

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia, hiperinsulinemia, polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Postura anormal, rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso

Trastorno del equilibrio, isquemia cerebral, convulsiones. Coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, alteración de la atención, disartria, hipoestesia, pérdida del conocimiento, síndrome neuroléptico maligno, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, no responde a los estímulos

Trastornos psiquiátricos

Anorgasmia, afecto embotado, estado de confusión, disminución de la libido, nerviosismo, pesadilla, trastorno del sueño

Trastornos renales y urinarios

Disuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Molestia en las mamas, congestión mamaria, trastorno de la eyaculación, ginecomastia, disfunción sexual, secreción vaginal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, congestión del tracto respiratorio, sibilancias

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acné, caspa, erupción farmacológica, piel seca, eccema, hiperqueratosis, decoloración de la piel

Trastornos vasculares

Enrojecimiento, hipotensión, isquemia, hipotensión ortostática

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Disminución de la temperatura corporal, malestar en el pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, marcha anormal, induración, sed

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones

Acarodermatitis, celulitis, infección ocular, absceso subcutáneo

b Se combinaron los siguientes términos:

La neutropenia incluye: granulocitopenia, neutropenia

El síndrome de taquicardia ortostática postural incluye: aumento de la respuesta de la frecuencia cardíaca ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural

La hiperinsulinemia incluye: aumento de la insulina en sangre, hiperinsulinemia

La isquemia cerebral incluye: isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ataque isquémico transitorio

La convulsión incluye: convulsión, convulsión de gran mal La disartria incluye: disartria, trastorno del habla

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las molestias en las mamas incluyen: molestias en las mamas, hinchazón de las mamas, sensibilidad en las mamas

El trastorno de la eyaculación incluye: Eyaculación retrasada, trastorno de la eyaculación, fallo de la eyaculación, eyaculación retrógrada.

El eccema incluye: eccema dishidrótico, eccema, eccema asteatótico La hipotensión incluye: disminución de la presión arterial, hipotensión

El edema facial incluye: edema circumoral, hinchazón ocular, edema palpebral, edema facial, hinchazón labial, edema bucal, edema periorbitario

La marcha anormal incluye: marcha anormal, alteración de la marcha

La hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad

Interacciones

Se recomienda precaución cuando se prescribe INVEGA HAFYERA® con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.

Dado que el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), se deben tener en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al evaluar el potencial de interacción farmacológica.

Posibilidad de que INVEGA HAFYERA® afecte a otros fármacos

No se espera que paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, como CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por lo tanto, no se espera que paliperidona inhiba la eliminación de fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una manera clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades inductoras de enzimas.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) a altas concentraciones. No existen datos de estudios in vivo y se desconoce la importancia clínica.

Dados los efectos primarios de la paliperidona sobre el CNS (ver sección Reacciones adversas), INVEGA HAFYERA® debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas de la dopamina.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo cuando INVEGA HAFYERA® se administra con otros agentes terapéuticos que tienen este potencial.

La administración concomitante de tabletas orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con tabletas de divalproex sódico de liberación prolongada (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de valproato.

La interacción farmacocinética entre INVEGA HAFYERA® y litio es poco probable.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a INVEGA HAFYERA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Si bien los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicios in vitro ni in vivo de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios in vitro han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La paliperidona se metaboliza de forma limitada por el CYP2D6 (ver sección Propiedades farmacocinéticas: Metabolismo y Excreción). En un estudio de interacción en sujetos sanos en el que se administró paliperidona oral concomitantemente con paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día provocó una disminución de aproximadamente un 37% en la Cmax media y el AUC en el estado estacionario de paliperidona. Esta disminución se debe en gran parte a un aumento de un 35% de la eliminación renal de paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y aumentar la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Por el contrario, en caso de la interrupción del tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar y disminuir la dosis de INVEGA HAFYERA®, si es necesario. Se tendrá en cuenta la naturaleza de acción prolongada de INVEGA HAFYERA®.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La paliperidona, un catión bajo pH fisiológico se excreta principalmente sin cambios por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco conocido por inhibir el transporte activo del fármaco catiónico renal no influyó en la farmacocinética de paliperidona.

La coadministración de una dosis única de una tableta de liberación prolongada de paliperidona oral de 12 mg con tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico (dos tabletas de 500 mg una vez al día) dio como resultado un aumento de aproximadamente el 50% en la C_{max} y el AUC de paliperidona, probablemente el resultado de una mayor absorción oral. Dado que no se observó ningún efecto significativo sobre la eliminación sistémica, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre las tabletas de liberación prolongada de divalproex sódico y la inyección intramuscular de INVEGA HAFYERA®. Esta interacción no se ha estudiado con INVEGA HAFYERA®.

La interacción farmacocinética entre el litio y INVEGA HAFYERA® es poco probable.

Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede provocar la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos (ver sección Advertencias y precauciones).

Poblaciones Especiales

Pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INVEGA HAFYERA® en pacientes <18 años.

Adultos mayores (65 años y mayores)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En general, la dosis de INVEGA HAFYERA® recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver a continuación sección Insuficiencia renal las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina ≥ 50 a ≤ 80 mL / min), se debe ajustar la dosis y estabilizar al paciente utilizando 1 mes. La dosis máxima recomendada de INVEGA HAFYERA® en pacientes con insuficiencia renal leve es de 700 mg.

INVEGA HAFYERA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (eliminación de creatinina <50 mL / min).

Insuficiencia hepática

INVEGA HAFYERA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Otras poblaciones

No es necesario ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® por motivos de género, raza o tabaquismo. (Para mujeres embarazadas y madres lactantes, ver sección Embarazo y lactancia y fertilidad).

Vía de administración

INVEGA HAFYERA® debe administrarse una vez cada 6 meses.

Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cuerpos extraños y decoloración antes de la administración. Este producto altamente concentrado requiere pasos específicos para asegurar una

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



resuspensión completa:

- **Sosteniendo la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba, agite la jeringa con un movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante al menos 15 segundos.**
- **Descanse brevemente, luego agite nuevamente de la misma manera, movimiento muy rápido hacia arriba y hacia abajo con la muñeca suelta durante 15 segundos más.**

Proceda inmediatamente a inyectar INVEGA HAFYERA®. Si transcurren más de cinco minutos antes de que se administre la inyección, vuelva a agitar la jeringa, como se indicó anteriormente, para resuspender el medicamento (ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación).

INVEGA HAFYERA® está diseñado únicamente para uso intramuscular en el glúteo. No administrar por ninguna otra vía. Evite la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una sola inyección; no administre la dosis en inyecciones divididas. Inyecte lentamente, profundamente en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. Las futuras inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Independientemente del peso del paciente, INVEGA HAFYERA® debe administrarse utilizando únicamente las agujas de pared delgada de 20 G y 1½ pulgadas que se proporcionan en el paquete INVEGA HAFYERA®. No use agujas de los paquetes de productos inyectables de palmitato de paliperidona de 1 o 3 meses u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.

Dado que la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se coadministra INVEGA HAFYERA® con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA HAFYERA® con otros antipsicóticos son limitados.

Administración incompleta

INVEGA HAFYERA® es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para asegurar una resuspensión completa y prevenir la obstrucción de la aguja durante la inyección. La agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una inyección incompleta. El envío y almacenamiento de la caja en orientación horizontal mejora la capacidad de resuspender este producto altamente concentrado.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Siga los detalles de la sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación para evitar una inyección incompleta.

Sin embargo, en el caso de una dosis administrada de forma incompleta, no vuelva a inyectar la dosis restante en la jeringa y no administre otra dosis de INVEGA HAFYERA®. Vigile de cerca y trate al paciente con suplementos orales según sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de INVEGA HAFYERA® de 6 meses.

Dosificación y grupo etario

INVEGA HAFYERA® debe usarse solo después de que se haya establecido un tratamiento adecuado con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona al menos cuatro meses en dosis de 100 mg o 150 mg (ver Tabla 1) o el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 3 meses en dosis de 350 mg o 525 mg (ver Tabla 2) durante al menos un ciclo de inyección.

Para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de comenzar con INVEGA HAFYERA®.

Dosis

INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 1 mes

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 1: Conversión de palmitato de paliperidona de 1 mes a palmitato de paliperidona de 6 meses

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 1 mes fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

No existen dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para las dosis de 25, 50 y 75 mg de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes, ya que estas conversiones no se estudiaron.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INVEGA HAFYERA® para pacientes tratados adecuadamente con palmitato de paliperidona de 3 meses.

Inicie INVEGA HAFYERA® en el momento en que deba programarse la siguiente dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses con una dosis de INVEGA HAFYERA® basada en la dosis de inyección anterior, como se muestra en la Tabla 1. INVEGA HAFYERA® puede administrarse hasta 14 días antes o después del plazo de tiempo mensual de la siguiente dosis programada de palmitato de paliperidona.

Tabla 2: Conversión de palmitato de paliperidona de 3 meses a palmitato de paliperidona de 6 meses.

Si la última dosis de palmitato de paliperidona de 3 meses fue:	Inicie palmitato de paliperidona de 6 meses a la siguiente dosis:
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

No hay dosis equivalentes de INVEGA HAFYERA® para el producto inyectable de palmitato de paliperidona de 175 y 263 mg de 3 meses, ya que esta conversión no se estudió.

Después de la dosis inicial, INVEGA HAFYERA® debe administrarse cada 6 meses. Se deben evitar las dosis omitidas de INVEGA HAFYERA®, aunque las inyecciones administradas hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses no se consideran una dosis omitida.

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de INVEGA HAFYERA® cada 6 meses entre los niveles de dosis de 700 mg y 1000 mg según la tolerabilidad y / o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada del palmitato de paliperidona de 6 meses, es posible que la respuesta del paciente a una dosis ajustada no sea evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

Dosis omitida

Ventana de dosificación:

Para evitar una dosis olvidada, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o 3 semanas después del plazo de tiempo programado de 6 meses.

Dosis omitida durante 6 meses y 3 semanas, hasta menos de 8 meses desde la última inyección

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas hasta menos de 8 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Régimen de reinicio después de perder más de 6 meses y 3 semanas, hasta, pero menos de 8 meses de INVEGA HAFYERA®

Régimen de reinicio recomendado después de faltar > 6 meses y 3 semanas hasta < 8 meses de INVEGA HAFYERA®		
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el músculo deltoides)	Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	1 mes después del día 1
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

Dosis omitida 8 meses hasta 11 meses inclusive desde la última inyección

Si han pasado de 8 meses hasta inclusive 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, NO administre la siguiente dosis de INVEGA HAFYERA®. En su lugar, utilice el régimen de reinicio que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Régimen de reinicio después de omitir más de 8 meses hasta 11 meses de INVEGA HAFYERA®

Régimen de reinicio recomendado después de omitir ≥ 8 meses a ≤ 11 meses de INVEGA HAFYERA®			
Si la última dosis de INVEGA HAFYERA® fue	Administrar palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes (en el músculo deltoides)		Luego administre INVEGA HAFYERA® (en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	1000 mg

Dosis omitida más de 11 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de INVEGA HAFYERA®, reinicie el tratamiento con la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes como se describe en la información de prescripción de ese producto. INVEGA



HAFYERA® se puede reanudar después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con una inyección de palmitato de paliperidona de un mes durante al menos 4 meses. Para establecer una dosis de mantenimiento adecuada, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección de palmitato de paliperidona de 1 mes tengan la misma concentración antes de reiniciar INVEGA HAFYERA®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.16.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 GLIMET XR 1000 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA GLIMET XR 750 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA GLIMET XR 500 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20200996
Radicado : 20211074482
Fecha : 19/04/2021
Interesado : DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S
Fabricante : MEDREICH LIMITED

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000mg de Metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 750mg de Metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario nuevo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Aclarar la solicitud, si corresponde solo a Metformina liberación prolongada 1000mg o también para las concentraciones de Metformina liberación prolongada 750 mg y 500mg. Lo anterior, teniendo en cuenta que no se allegan los estudios en ayuno para dichas concentraciones (Metformina liberación prolongada 750 mg y 500mg) y los perfiles allegados no dan cumplimiento a lo establecido para bioexención por proporcionalidad de dosis.

Estudios in vivo: 3170/13; 3171/13; 3172/13; 3515-14 y 4240/16

2. Dado que en los formatos de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que los productos (Metformina liberación prolongada 1000mg, 750mg y 500mg) se comercializan en Chile, se solicita adjuntar los CVL o CPP provenientes de dicho país.
3. Allegar las pólizas de aseguramiento de los participantes, de cada uno de los estudios, toda vez que no se encontraron en los folios referenciados en los respectivos formatos de presentación.
4. El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que los productos de prueba (Metformina liberación prolongada 1000mg, 750mg y 500mg) son idénticos a los productos farmacéuticos que presentan para sus registros (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
5. Aclarar la fecha de expiración/vencimiento del producto Metformina liberación prolongada 1000mg Lote EB13062A, toda vez que en el certificado allegado (folio 236) se evidencia que la fecha de expiración es de abril/2014, cuando el estudio código 3170/13 inició en mayo 2014, lo cual indicaría que el producto estaba vencido.
6. Para el estudio 3172/13: Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que la información consignada en el mismo no coincide con el dossier.
7. Para el estudio 4240/16: Allegar las gráficas de los perfiles de concentración-tiempo individuales de los sujetos que participaron en el estudio, tanto lineales como semilogarítmicos, para cada formulación, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016

Estudios in vitro:

8. Aclarar los perfiles allegados, si es para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis o a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico. Lo

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- anterior teniendo en cuenta que por ser de liberación prolongada no pueden aplicar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico.
9. Aclarar cómo se realizó el cálculo de f2, teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
 10. Aclarar y justificar por qué se tomaron solo 3 puntos de tiempo, teniendo en cuenta que el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 establece que: *Para productos de liberación extendida los puntos de tiempo deben establecerse para cubrir toda la duración de la liberación esperada, por ejemplo, además de los anteriores puntos de tiempo: se debe recoger muestras a 1, 2, 3, 5 y 8 horas para productos de liberación de 12 horas y los intervalos de prueba adicionales serían necesarios en caso de mayor duración de la liberación.*
 11. Indicar el centro donde se desarrollaron los perfiles de disolución, asimismo allegar certificación de dicho centro de acuerdo con el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
 12. Allegar la información correspondiente a las condiciones, aparatos y metodología utilizada en la realización de los perfiles de disolución presentados, incluyendo el volumen de muestreo, temperatura, metodología analítica empleada en la cuantificación.
 13. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución requeridos y para las validaciones analíticas en medio de pH 1,2; 4,5, 6,8 (sin surfactantes) y medio de control de calidad.

3.1.7.2 NIBSUTIB® SUNITINIB 50 MG CÁPSULAS

Expediente : 20200226
Radicado : 20211065156 / 20211067728
Fecha : 09/04/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada cápsula contiene Sunitinib Malato equivalente a Sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda solicitar al interesado en el sentido de:

Aclarar y justificar por qué no se realizó el estudio en estado estacionario conforme lo recomienda la guía de la FDA para el producto específico y teniendo en cuenta que con la dosis diaria repetida sunitinib se acumula.

3.1.7.3 NIBSUTIB® SUNITINIB 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20200318
Radicado : 20211066457
Fecha : 09/04/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada cápsula contiene Sunitinib Malato equivalente a Sunitinib 25mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar los cromatogramas de las validaciones a pH 4.5 y 6.8**

3.1.7.4 NIBSUTIB® SUNITINIB 12.5 MG CÁPSULAS

Expediente : 20201530
Radicado : 20211080682
Fecha : 26/04/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada cápsula contiene Sunitinib Malato equivalente a Sunitinib 12.5mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Allegar los cromatogramas de las validaciones a pH 4.5 y 6.8

3.1.7.5 LUTAMIDAL 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19916203

Radicado : 2017033237 / 20201174587 / 2020123484

Fecha : 09/12/2020

Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de bicalutamida

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2020037387 de 03 de noviembre de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los estudios aprobados en 2012 fueron evaluados con la normatividad vigente en ese momento.

Ahora bien, la norma que rige en la actualidad, la Resolución 1124 de 2016, establece que los productos que son objeto de dicha Resolución, nuevo o en renovación, deben presentar estudios de bioequivalencia, por lo tanto, el interesado debe enviar

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



nuevamente el estudio de bioequivalencia, el cual será evaluado bajo los criterios de la normatividad actual.

Del mismo modo, se aclara que el artículo 17 de la Resolución 1124 de 2016 otorga 18 meses a aquellos titulares de registros sanitarios cuya renovación sea tramitada y otorgada dentro los seis (6) meses siguientes a la entrada en vigor de dicha resolución, es decir, hasta octubre de 2016, y teniendo en cuenta que el presente trámite se radicó en el mes de marzo de 2017, encontramos que dicho periodo de transitoriedad no es aplicable.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el recurso de reposición.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 INVANZ®

Expediente : 19931619
Radicado : 20201191696
Fecha : 19/10/2020
Interesado : MERCK SHARP & DOHME CORP.

Composición:

Cada frasco contiene Ertapenem sódico equivalente a ácido libre 1g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Tratamiento alternativo para pacientes adultos con infecciones moderadas a severas, causadas por cepas susceptibles de microorganismos identificados y en terapia empírica racional inicial en:

- infecciones intraabdominales complicadas;
- infecciones de la piel y estructura de la piel complicadas, incluyendo las infecciones diabéticas de los miembros inferiores e infecciones de pie diabético;
- neumonías adquiridas en la comunidad;

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis;
- infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometriitis, post-parto, aborto séptico e infecciones ginecológicas post-quirúrgicas;
- septicemia bacteriana".

Prevención: invanz está indicado en adultos para la profilaxis de infección en el sitio de cirugía luego de cirugía electiva colorectal.

Uso pediátrico:

- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones de la piel y estructura de la piel complicadas
- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Infecciones del tracto urinario complicadas
- Infecciones pélvicas agudas.
- Septicemia bacteriana.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Invanz® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos en la misma clase o en los pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido al uso de lidocaína hcl como diluyente, invanz® administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida y en los pacientes en estado de shock intenso o con bloqueo cardíaco. (consulte la información para prescribir de lidocaína hcl).

Nuevas precauciones

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han reportado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben terapia con betalactámicos. Estas reacciones son más susceptibles de ocurrir en individuos con una historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con una historia de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones severas de hipersensibilidad cuando fueron tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar la terapia con invanz® se debe investigar cuidadosamente acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica a invanz®, se debe suspender el fármaco inmediatamente. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento inmediato de urgencia.

Convulsiones y otras reacciones adversas del sistema nervioso central (snc), se han reportado durante el tratamiento con invanz® (ver reacciones adversas). Durante investigaciones clínicas de más 14 días de seguimiento en pacientes adultos tratados con invanz® (1 g una vez al día), se produjeron convulsiones en el 0,5% de los pacientes, independientemente de la relación con el fármaco, durante la terapia de estudio. Estas experiencias han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y / o función renal comprometida. Se recomienda adherirse estrictamente al régimen de dosificación recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva. La terapia anticonvulsivante debe continuarse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y la dosis de invanz® debe ser re-examinada para determinar si debe disminuirse o interrumpirse

??? Consulte la información para prescribir de la lidocaína hcl.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que están recibiendo ácido valproico o divalproex sódico conduce a la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico podrían llegar a estar por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones súbitas. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico podría no ser suficiente para superar esta interacción. El uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/ divalproex no es generalmente recomendado. Otros antibacterianos distintos a los carbapenems podrían ser considerados para tratar las infecciones en pacientes cuyas convulsiones son bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si la administración de invanz® es necesaria, debería considerarse una terapia anticonvulsivante suplementaria. (ver interacción con otros medicamentos).

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de invanz® puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. La evaluación repetida de la condición del paciente es esencial. Si durante la terapia ocurre una sobreinfección se deberían tomar las medidas apropiadas.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo ertapenem y puede variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de agentes antimicrobianos. Los estudios indican que una toxina producida por el clostridium difficile es una causa primaria de "colitis asociada con antibióticos".

Se debería tener cuidado al administrar invanz® por vía intramuscular, para evitar la inyección inadvertida dentro de un vaso sanguíneo (vea dosis y administración).

La lidocaína hcl es el diluyente para la administración intramuscular de invanz®. Consulte la información para prescribir de lidocaína hcl.

Exposición subóptima: teniendo en cuenta los datos disponibles, no se puede descartar que en los pocos casos de intervenciones quirúrgicas que superan las 4 horas, los pacientes puedan estar expuestos a concentraciones de ertapenem subóptimas y, en consecuencia, a un riesgo de posible fallo del tratamiento. Por tanto, debe tenerse precaución en estos casos poco habituales.

Excipiente: este medicamento contiene aproximadamente 6,0 meq (aproximadamente 137 mg) de sodio por cada dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta en la que se controla el sodio.

Consideraciones para uso en poblaciones especiales: la experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada. En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad, el 25 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como índice de gravedad de neumonía > iii).

En un ensayo clínico en adultos con infecciones ginecológicas agudas, el 26 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como temperatura igual o mayor a 39 °c y/o bacteriemia); diez pacientes tuvieron bacteriemia. De los pacientes evaluables tratados con ertapenem en un ensayo clínico en adultos con infecciones intraabdominales, el 30 % tuvo peritonitis generalizada y el 39 % tuvo infecciones que afectaron a localizaciones distintas del apéndice incluyendo estómago,

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



duodeno, intestino delgado, colon y vesícula biliar; el número de pacientes evaluables que fueron incluidos con puntuaciones de apache ii igual o mayor a 15 fue limitado por lo que no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de invanz en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad debida a streptococcus pneumoniae resistente a penicilina.

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de las infecciones de pie diabético cuando hay osteomielitis concomitante.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario e información para prescribir, versión: 072020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora requiere al interesado ajustar la información farmacológica únicamente así:

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones o advertencias
- Nueva dosificación
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas

Nuevas contraindicaciones

INVANZ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos en la misma clase o en los pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido al uso de lidocaína HCL como diluyente, INVANZ® administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



a los anestésicos locales de tipo amida y en los pacientes en estado de choque intenso o con bloqueo cardíaco. (Consulte la información para prescribir de Lidocaína HCl).

Nuevas precauciones o advertencias

Se han reportado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas)

en pacientes que reciben terapia con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con una historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con una historia de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves de hipersensibilidad cuando fueron tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar la terapia con INVANZ® se debe investigar cuidadosamente acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica a INVANZ®, se debe suspender el fármaco inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento inmediato de urgencia.

Se han reportado convulsiones y otras reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC) durante el tratamiento con INVANZ®. Durante investigaciones clínicas en pacientes adultos tratados con INVANZ® (1 g una vez al día), se produjeron convulsiones independientemente de la relación con el fármaco en el 0,5% de los pacientes, durante la terapia de estudio más un periodo de seguimiento de 14 días. Estas experiencias han ocurrido más comúnmente en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Se recomienda adherirse estrictamente al régimen de dosificación recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva.

La terapia anticonvulsivante debe continuarse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y la dosis de INVANZ® debe ser reexaminada para determinar si debe disminuirse o interrumpirse.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que están recibiendo ácido valproico o divalproex sódico conduce a una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden llegar a estar por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/ divalproex sódico. Deben considerarse otros antibacterianos distintos a los carbapenems para tratar las infecciones en pacientes cuyas convulsiones estén bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si la administración de INVANZ® es necesaria, debe considerarse terapia anticonvulsivante complementaria.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de INVANZ® puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. La evaluación repetida de la condición del paciente es esencial. Si durante la terapia ocurre una sobreinfección se deben tomar las medidas apropiadas.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluyendo ertapenem y puede variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de agentes antimicrobianos. Los estudios indican que una toxina producida por el Clostridium difficile es una causa primaria de “colitis asociada con antibióticos”.

Se debe tener cuidado al administrar INVANZ® por vía intramuscular, para evitar la inyección inadvertida dentro de un vaso sanguíneo.

La lidocaína HCl es el diluyente para la administración intramuscular de INVANZ®. Consulte la información para prescribir de lidocaína HCl.

Exposición subóptima: Teniendo en cuenta los datos disponibles, no se puede descartar que en los pocos casos de intervenciones quirúrgicas que superan las 4 horas, los pacientes puedan estar expuestos a concentraciones de ertapenem subóptimas y, en consecuencia, a un riesgo de posible fallo del tratamiento. Por tanto, debe tenerse precaución en estos casos poco habituales.

Excipiente: Este medicamento contiene aproximadamente 6,0 mEq (aproximadamente 137 mg) de sodio por cada dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta en la que se controla el sodio.

Consideraciones para uso en poblaciones especiales: La experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada. En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad, el 25 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como índice de gravedad de neumonía > III). En un ensayo clínico en adultos con infecciones ginecológicas agudas, el 26 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tuvieron enfermedad grave (definida como temperatura igual o mayor a 39 °C y/o bacteriemia); diez pacientes tuvieron bacteriemia. De los pacientes

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



evaluables tratados con ertapenem en un ensayo clínico en adultos con infecciones intraabdominales, el 30 % tuvo peritonitis generalizada y el 39 % tuvo infecciones que afectaron a localizaciones distintas del apéndice incluyendo estómago, duodeno, intestino delgado, colon y vesícula biliar; el número de pacientes evaluables que fueron incluidos con puntuaciones de APACHE II igual o mayor a 15 fue limitado por lo que no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de INVANZ en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad debida a *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de las infecciones de pie diabético cuando hay osteomielitis concomitante.

Nueva dosificación

La dosis usual de INVANZ® en pacientes de 13 años de edad y mayores es de 1 gramo (g) administrado una vez al día. La dosis usual de INVANZ® en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/Kg dos veces al día (sin exceder 1 g/día).

INVANZ® puede ser administrado por infusión intravenosa (IV) o inyección intramuscular (IM).

Cuando se administra por vía intravenosa, INVANZ® debe ser infundido en un período de 30 minutos.

La administración intramuscular de INVANZ® puede ser usada como una alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la terapia intramuscular es apropiada.

La duración usual de la terapia con INVANZ® es de 3 a 14 días, pero varía por el tipo de infección y el o los patógenos causales (Ver INDICACIONES). Cuando esté clínicamente indicado, puede implementarse el cambio a un antimicrobiano oral apropiado si se ha observado una mejoría clínica.

En estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados de 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante, basado en el lugar y severidad de la infección y en la respuesta clínica del paciente. En algunos estudios, el tratamiento fue convertido a terapia oral a la discreción del médico tratante después de haberse demostrado mejoría clínica.

Profilaxis de infección en el sitio quirúrgico después de una cirugía electiva colorrectal: Para prevenir la infección en el sitio quirúrgico después de una cirugía

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



electiva colorrectal en adultos, la dosis recomendada es de 1g IV administrado como dosis intravenosa única administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes con insuficiencia renal: INVANZ® puede ser usado para el tratamiento de las infecciones en los pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes cuya depuración de creatinina es >30 mL/min/1.73 m², no es necesario un ajuste de la dosificación. En pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min/1.73 m²), incluyendo aquellos en hemodiálisis, no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia de ertapenem que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no se recomienda en estos pacientes. No hay datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Cuando solo se tiene disponible la creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula** para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal.

Hombres: $\frac{(\text{peso en Kg}) \times (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$

Mujeres: $(0.85) \times (\text{valor calculado para los hombres})$

No se recomienda ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática.

La dosis recomendada de INVANZ® puede ser administrada independientemente de la edad (13 años y mayores) o el género.

INSTRUCCIONES DE USO

Pacientes de 13 años de edad y mayores

Preparación para la administración intravenosa:

NO MEZCLE O ADMINISTRE POR INFUSIÓN INVANZ® JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA).

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 10 mL de alguno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% o Agua Bacteriostática para inyección.
2. Agite bien para disolver y transfiera inmediatamente el contenido del vial reconstituido a 50 mL de Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9%.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

Preparación para la administración intramuscular:

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 3.2 mL de lidocaína HCl para inyección al 1.0% o 2.0%*** (sin adrenalina). Agite completamente el vial para formar una solución.
2. Retire inmediatamente el contenido del vial y administre mediante inyección intramuscular profunda en una gran masa muscular (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe ser usada antes de que transcurra una hora de su preparación. Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.

Pacientes Pediátricos de 3 meses a 12 años de edad

Preparación para la administración intravenosa:

NO MEZCLE O ADMINISTRE POR INFUSIÓN INVANZ® JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D-GLUCOSA).

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 10 mL de alguno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% o Agua Bacteriostática para inyección.
2. Agite bien para disolver e inmediatamente retire un volumen igual a 15 mg/Kg de peso corporal (que no exceda 1g/día) y diluya en Cloruro de Sodio para Inyección al 0.9% hasta obtener una concentración final de 20 mg/mL o menos.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

Preparación para la administración intramuscular:

INVANZ® DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACION.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de INVANZ® con 3.2 mL de lidocaína HCl para Inyección al 1.0% o 2.0%*** (sin adrenalina). Agite el vial para formar una solución.
2. Retire inmediatamente un volumen igual a 15 mg/Kg de peso corporal (no exceder 1g/día) y administrar por inyección intramuscular profunda en una masa muscular grande (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe ser usada antes que transcurra una hora de su preparación.

Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.

Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de material particulado y decoloración antes de su uso, siempre y cuando lo permita la solución y el envase. Las soluciones de INVANZ® varían desde incoloras hasta amarillo pálido.

Las variaciones del color dentro de este espectro no afectan la potencia del producto.

Nuevas interacciones

Cuando ertapenem se administra con probenecid, el probenecid compite por la secreción tubular activa y por consiguiente inhibe la excreción renal de ertapenem. Esto conduce a aumentos pequeños pero estadísticamente significativos en la vida media de eliminación (19%) y en el grado de exposición sistémica (25%). No es

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



necesario un ajuste de la dosis cuando ertapenem se administra junto con probenecid. Debido al pequeño efecto sobre la vida media, no se recomienda la coadministración con probenecid para extender la vida media de ertapenem.

Los estudios in vitro indican que ertapenem no inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P de la digoxina o la vinblastina y que ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glicoproteína P. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las seis principales isoformas del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Son improbables las interacciones con medicamentos causadas por la inhibición de la depuración de fármacos mediada por la glicoproteína P o la depuración de fármacos mediada por CYP.

Además del probenecid, no se han conducido estudios específicos clínicos de interacción con fármacos.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico conlleva a la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden llegar a estar por debajo del nivel terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, los datos de estudios in vitro y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g) de regreso a ácido valproico, disminuyendo de esta manera las concentraciones séricas de ácido valproico.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

El número total de pacientes tratados con ertapenem en ensayos clínicos fue superior a 2.200, de los cuales más de 2.150 recibieron una dosis de 1 g de ertapenem. Se comunicaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) en aproximadamente un 20 % de los pacientes tratados con ertapenem. La interrupción del tratamiento como consecuencia de reacciones adversas se produjo en un 1,3 % de los pacientes. Otros 476 pacientes recibieron ertapenem como una dosis única de 1 g antes de la cirugía en un ensayo clínico para la profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para los pacientes que recibieron sólo INVANZ, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: diarrea (4,8 %), complicaciones en la vena utilizada para la perfusión (4,5 %) y náuseas (2,8 %).

Para los pacientes que recibieron sólo INVANZ, las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia y sus respectivos índices de incidencia durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: elevaciones de ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatasa alcalina (3,8 %) y del recuento de plaquetas (3,0 %).

Población pediátrica (de 3 meses a 17 años de edad):

El número total de pacientes tratados con ertapenem en ensayos clínicos fue de 384. El perfil de seguridad global es comparable al de pacientes adultos. Se comunicaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) en aproximadamente un 20,8 % de los pacientes tratados con ertapenem. El tratamiento fue interrumpido como consecuencia de reacciones adversas en un 0,5 % de los pacientes.

Para los pacientes que recibieron sólo INVANZ, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: diarrea (5,2 %) y dolor en el lugar de la perfusión (6,1 %).

Para los pacientes que recibieron sólo INVANZ, las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia y sus respectivos índices de incidencia durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: descenso en el recuento de neutrófilos (3,0 %), elevaciones de ALT (2,9 %) y de AST (2,8 %).

Tabla de reacciones adversas

Para los pacientes que recibieron sólo INVANZ, se comunicaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento:

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. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<i>Adultos de 18 años de edad y mayores</i>	<i>Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)</i>
Infecciones e infestaciones	<u>Poco frecuentes:</u> candidiasis oral, candidiasis, <u>infección micótica, enterocolitis pseudomembranosa, vaginitis</u> <u>Raras:</u> <u>neumonía, dermatomicosis, infección de las heridas postoperatorias, infección del tracto urinario</u>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Raras:</u> <u>neutropenia, trombocitopenia</u>	
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras:</u> <u>alergia</u> <u>Frecuencia no conocida:</u> <u>anafilaxia incluyendo reacciones anafilactoides</u>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Poco frecuentes:</u> <u>anorexia</u> <u>Raras:</u> <u>hipoglucemia</u>	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes:</u> <u>insomnio, confusión</u> <u>Raras:</u> <u>agitación, ansiedad, depresión</u> <u>Frecuencia no conocida:</u> <u>estado mental alterado (incluyendo agresión, delirio, desorientación, cambios del estado mental)</u>	<u>Frecuencia no conocida:</u> <u>estado mental alterado (incluyendo agresión)</u>
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes:</u> <u>dolor de cabeza</u> <u>Poco frecuentes:</u> <u>mareos, somnolencia, perversión del gusto, crisis</u> <u>Raras:</u> <u>temblor, síncope</u> <u>Frecuencia no conocida:</u> <u>alucinaciones, nivel de conciencia disminuido, discinesia, mioclonos, alteración de la marcha</u>	<u>Poco frecuentes:</u> <u>dolor de cabeza</u> <u>Frecuencia no conocida:</u> <u>alucinaciones</u>
Trastornos oculares	<u>Raras:</u> <u>trastorno de la esclerótica</u>	
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes:</u> <u>bradicardia sinusal</u> <u>Raras:</u> <u>arritmia, taquicardia</u>	

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<i>Adultos de 18 años de edad y mayores</i>	<i>Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)</i>
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes: complicación en la vena profundida, flebitis/tromboflebitis</u> <u>Poco frecuentes: hipotensión</u> <u>Raras: hemorragia, aumento de la presión sanguínea</u>	<u>Poco frecuentes: sofocos, hipertensión</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes: disnea, molestia faríngea</u> <u>Raras: congestión nasal, tos, epistaxis, estertores/ronquera, sibilancia</u>	
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos</u> <u>Poco frecuentes: estreñimiento, regurgitación ácida, boca seca, dispepsia, dolor abdominal</u> <u>Raras: disfagia, incontinencia fecal, peritonitis pélvica</u> <u>Frecuencia no conocida: dientes manchados</u>	<u>Frecuentes: diarrea</u> <u>Poco frecuentes: heces decoloradas, melena</u>
Trastornos hepato biliares	<u>Raras: colecistitis, ictericia, insuficiencia hepática</u>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes: erupción cutánea, prurito</u> <u>Poco frecuentes: eritema, urticaria</u> <u>Raras: dermatitis, descamación, vasculitis por hipersensibilidad</u> <u>Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)</u>	<u>Frecuentes: dermatitis del pañal</u> <u>Poco frecuentes: eritema, erupción cutánea, petequia</u>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Raras: calambres musculares, dolor en el hombro</u> <u>Frecuencia no conocida: pérdida de fuerza muscular</u>	
Trastornos renales y urinarios	<u>Raras: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda</u>	

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<i>Adultos de 18 años de edad y mayores</i>	<i>Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)</i>
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	<u>Raras: aborto</u>	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Raras: hemorragia genital</u>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Poco frecuentes: extravasación, astenia/fatiga, fiebre, edema/hinchazón, dolor torácico</u> <u>Raras: induración en el lugar de la inyección, malestar general</u>	<u>Frecuentes: dolor en el lugar de perfusión</u> <u>Poco frecuentes: escozor en el lugar de perfusión, prurito en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de inyección, calor en el lugar de perfusión</u>
Exploraciones complementarias		
Bioquímica	<u>Frecuentes: elevaciones de ALT, AST, fosfatasa alcalina</u> <u>Poco frecuentes: aumentos de la bilirrubina sérica total, bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica indirecta, creatinina sérica, urea sérica, glucosa sérica</u> <u>Raras: descensos del bicarbonato sérico, creatinina sérica y potasio sérico; aumentos de la LDH sérica, fósforo sérico, potasio sérico</u>	<u>Frecuentes: elevaciones de ALT y AST</u>
Hematología	<u>Frecuentes: elevación del recuento de plaquetas</u> <u>Poco frecuentes: descensos de leucocitos, recuento de plaquetas, neutrófilos segmentados, hemoglobina y hematocrito; aumento de eosinófilos, tiempo de tromboplastina parcial activada,</u>	<u>Frecuentes: descenso del recuento de neutrófilos</u> <u>Poco frecuentes: aumento del recuento de plaquetas, del tiempo de tromboplastina parcial activada, del tiempo de</u>

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<i>Adultos de 18 años de edad y mayores</i>	<i>Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)</i>
	<u>tiempo de protrombina, neutrófilos segmentados y leucocitos</u> <u>Raras: Descenso de linfocitos; aumentos de neutrófilos cayados, linfocitos, metamielocitos, monocitos, mielocitos; linfocitos atípicos</u>	<u>protrombina, descenso de la hemoglobina</u>
Análisis de orina	<u>Poco frecuentes: aumentos de bacterias en orina, leucocitos en orina, células epiteliales en orina y eritrocitos en orina; presencia de levaduras en orina</u> <u>Raras: aumento de urobilinógeno</u>	
Misceláneo	<u>Poco frecuentes: toxina Clostridium difficile positiva</u>	

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.2 **CARDIOASPIRINA 81 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA**

Expediente : 19959398
Radicado : 20201145964 / 20211194285
Fecha : 23/09/2021
Interesado : BAYER S.A

Composición:
Cada tableta contiene 81 mg de Aspirina USP

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (gragea)

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario

Como antiagregante plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con infarto miocárdico agudo
- reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (ait) y accidente cerebrovascular en pacientes con ait
- reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- prevención después de cirugía o intervención vascular en pacientes con: angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (by pass), endarterectomía carotídea

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). Pacientes con mastocitosis preexistente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia

Nuevas precauciones y advertencias

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con asa. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando asa. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y aines, incluidos los asa, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008070 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCPI06 basado en la CCDS V.06 Oct.2018 aprobado en Acta 13 de 2019 Numeral 3.4.1.9. allegado mediante radicado No. 20211194285

Nueva dosificación

¿CÓMO TOMAR CARDIOASPIRINA?

Siempre tome CardioAspirina exactamente como le indique su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Cuanto hay que tomar (dosis): 1 tableta (81mg) al día a menos que su médico le de otra recomendación.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación en casos especiales

Tratamiento de ataque cardíaco (infarto de miocardio): se administrará una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se confirme un ataque cardíaco. Después, se continuará con una dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg todos los días durante 30 días. Después de 30 días, su médico examinará una terapia adicional para prevenir otro ataque cardíaco.

Para el tratamiento de un ataque cardíaco, las primeras tabletas deben morderse o masticarse para lograr una rápida absorción. La dosis en infarto de miocardio previo, prevención secundaria de accidente cerebrovascular, pacientes con accidente isquémico transitorio, angina de pecho estable e inestable o en prevención de trombos después de intervención o cirugía vascular es de 81 a 325 mg al día.

Para prevenir coágulos en las venas o en los vasos sanguíneos de los pulmones: 81 a 200 mg por día o 300 a 325 mg cada tercer día.

Prevención de un primer ataque cardíaco: 81 a 100 mg por día o 300 a 325 mg cada tercer día.

Cómo hay que tomarlo: Cardioaspirina deben tomarse preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos y los comprimidos no deben triturarse, romperse o masticarse. Duración del tratamiento. Su médico decidirá la duración del tratamiento.

Si usted toma más CardioAspirina del que debería. Los síntomas de sobredosis/intoxicación pueden no ser específicos. Se pueden presentar: mareos, vértigo, zumbido en los oídos, sordera, sudoración, náuseas y vómitos, cefalea y confusión. Póngase en contacto con su médico si sospecha de una sobredosis de CardioAspirina. Su médico decidirá las medidas necesarias que deberán tomarse según la severidad de la sobredosis/intoxicación.

Si olvida tomar CardioAspirina. Si usted tomó muy poca CardioAspirina u olvidó tomar una dosis, no tome una dosis doble la siguiente vez, por ejemplo. En cambio, simplemente continúe tomando el medicamento como se describe en las instrucciones de dosificación o según lo prescrito por su médico.

Si deja de tomar CardioAspirina. No interrumpa o detenga el tratamiento con CardioAspirina sin consultar primero con su médico. Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Nuevas contraindicaciones

LO QUE USTED NECESITA SABER ANTES DE USARCARDIOASPIRINA

No tome CardioAspirina (Contraindicaciones)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Si usted es alérgico al ácido acetilsalicílico, salicilatos o a cualquiera de los otros componentes de CardioAspirina
- Si usted ha presentado reacción alérgica a medicamentos para dolor, fiebre o inflamación (salicilatos u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)
- Si usted tiene asma, rinitis aguda, polipos nasales y de edema angioneurótico.
- Si tiene úlceras estomacales agudas (gástricas o duodenales), sangrado gastrointestinal o enfermedad ácido-péptica.
- Si tiene una tendencia patológicamente elevada a sangrar. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Si usted tiene enfermedad hepática severa o insuficiencia renal.
- Embarazo y lactancia (véase la sección “embarazo, lactancia y fertilidad”).
- Niños menores de 12 años NO deben usar este producto bajo ninguna circunstancia (véase la sección “Niños y adolescentes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones:

Consulte con su médico antes de tomar CardioAspirina:

- Si usted es alérgico a otros medicamentos analgésicos, antiinflamatorios o antirreumáticos, o si padece de otras alergias;
- Si usted tiene antecedentes de úlceras estomacales, sangrado en el estómago o intestino (sangrado gastrointestinal).
- Si usted tiene función hepática o renal alterada
- Si usted sufre de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (un defecto de la enzima humana), ya que el ácido acetilsalicílico puede inducir la destrucción de glóbulos rojos (hemolisis).
- Si toma levotiroxina
- Si consume alcohol habitualmente (tres o más bebidas alcohólicas al día) ya que se puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Si requiere de cirugía (incluyendo cirugía menor, como extracciones dentales), informele a su médico u odontólogo si usted ha tomado CardioAspirina, ya que esto puede aumentar la tendencia de sangrado.
- Si usted está usando medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias como: Corticoides, medicamentos para tratar la depresión, Nicorandil o Medicamentos para dolor, fiebre o inflamación.
- Si usted está usando medicamentos de forma concomitante para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, derivados de la cumarina, heparina)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Si durante el tratamiento con CardioAspirina usted presenta (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) interrumpa el tratamiento y acuda inmediatamente al médico.

Niños y adolescentes:

CardioAspirina no debe administrarse a niños menores de 12 años bajo ninguna circunstancia.

CardioAspirina no debe administrarse a niños o adolescentes con enfermedades virales (por ejemplo, gripe) con o sin fiebre,

El vómito prolongado conjuntamente con tales enfermedades podría ser un signo del síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.

Nuevas Reacciones Adversas

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, CardioAspirina puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Sistema digestivo:

- Trastornos como acidez, dolor abdominal e inflamación gastrointestinal.
- Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal y en casos raros perforación de una úlcera gástrica

Sangre

- Sangrados: Hemorragia, hemorragia operatoria, hemorragia muscular, hematomas, sangrado nasal, sangrado de encías, sangrado cutáneo o sangrado del tracto urinario y genitales.
- Anemia hemorrágica por deficiencia de hierro, hemólisis, anemia hemolítica
- Hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral)

Riñones

- Los riñones no funcionan correctamente, insuficiencia renal

Reacciones de hipersensibilidad

Hipersensibilidad.

Trastornos de la piel, sarpullido -urticaria -prurito.

Síndrome de asma por analgésicos.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Rinitis -Congestión nasal
Dificultad cardiorrespiratoria.
Inflamación de rostro, lengua y laringe.
Choque anafiláctico.

Higado
Valores hepáticos elevados, alteración hepática

Sistema nervioso
El mareo y tinnitus pueden ser signos de una sobredosis.

Contramidas

Si usted experimenta alguno de los efectos secundarios antes mencionados, no tome más CardioAspirina. Notifique a su médico, quien determinará la gravedad del/de los efecto(s) secundario(s) y decidirá sobre cualquier medida adicional necesaria. Se debe interrumpir el uso de CardioAspirina con los primeros síntomas de hipersensibilidad.

Si presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Estos incluyen cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Nuevas Interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

- Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.
- Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia. Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes, por ejemplo, cumarínicos, heparina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.
- La administración concomitante de Nicorandil y Cardioaspirina , puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación, medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.

- Metamizol: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico
- Acetazolamida: puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.
- Levotiroxina: dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar una alteración de hormonas tiroideas.

• Vacuna de Varicela: Se recomienda NO usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.

▪ Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como: Ciclosporinas, tenoflovir, diuréticos (antagonistas de la aldosterona, por ejemplo, espironolactona y canrenoato, y diuréticos del asa, por ejemplo, furosemida) y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).

▪ Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.

▪ Antidiabéticos: puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas).

▪ El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.

• No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato, Litio, Acido Valproico, Fenitoina, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina, ya que los AINES pueden aumentar los niveles de

estos en sangre.

• Medicamentos para gota que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico.
- Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.
- Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

No debe tomar CardioAspirina junto con cualquiera de las sustancias antes mencionadas, a menos que un médico se lo indique expresamente.

CardioAspirina y consumo de alcohol. Evite el consumo excesivo de alcohol si está tomando cardioaspirina. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico y/o la administración de cardioaspirina en pacientes que consumen habitualmente alcohol, puede aumentar el riesgo de hemorragia digestiva

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado ajusta la redacción de la indicación y usos a lo recomendado por la Sala; sin embargo, recomienda negar la posología por cuanto incluye “prevención de un primer ataque cardíaco: 81 a 100 mg por día o 300 a 325 mg cada tercer día” y “para prevenir coágulos en las venas o en los vasos sanguíneos de los pulmones: 81 a 200 mg por día o 300 a 325 mg cada tercer día”, los que corresponden a usos no aprobados.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones, reacciones adversas, interacciones y precauciones y advertencias.

Nuevas contraindicaciones

LO QUE USTED NECESITA SABER ANTES DE USAR CARDIOASPIRINA No tome CardioAspirina (Contraindicaciones)

- Si usted es alérgico al ácido acetilsalicílico, salicilatos o a cualquiera de los otros componentes de CardioAspirina
- Si usted ha presentado reacción alérgica a medicamentos para dolor, fiebre o inflamación (salicilatos u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)
- Si usted tiene asma, rinitis aguda, polipos nasales y de edema angioneurótico.
- Si tiene úlceras estomacales agudas (gástricas o duodenales), sangrado gastrointestinal o enfermedad ácido-péptica.
- Si tiene una tendencia patológicamente elevada a sangrar. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Si usted tiene enfermedad hepática severa o insuficiencia renal.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Embarazo y lactancia (véase la sección “embarazo, lactancia y fertilidad”).
- Niños menores de 12 años **NO** deben usar este producto bajo ninguna circunstancia (véase la sección “Niños y adolescentes

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones:

Consulte con su médico antes de tomar CardioAspirina:

- Si usted es alérgico a otros medicamentos analgésicos, antiinflamatorios o antirreumáticos, o si padece de otras alergias;
- Si usted tiene antecedentes de úlceras estomacales, sangrado en el estómago o intestino (sangrado gastrointestinal).
- Si usted tiene función hepática o renal alterada
- Si usted sufre de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (un defecto de la enzima humana), ya que el ácido acetilsalicílico puede inducir la destrucción de glóbulos rojos (hemolisis).
- Si toma levotiroxina
- Si consume alcohol habitualmente (tres o más bebidas alcohólicas al día) ya que se puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Si requiere de cirugía (incluyendo cirugía menor, como extracciones dentales), informe a su médico u odontólogo si usted ha tomado CardioAspirina, ya que esto puede aumentar la tendencia de sangrado.
- Si usted está usando medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias como: Corticoides, medicamentos para tratar la depresión, Nicorandil o Medicamentos para dolor, fiebre o inflamación.
- Si usted está usando medicamentos de forma concomitante para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, derivados de la cumarina, heparina)
- Si durante el tratamiento con CardioAspirina usted presenta (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) interrumpa el tratamiento y acuda inmediatamente al médico.

Niños y adolescentes:

CardioAspirina no debe administrarse a niños menores de 12 años bajo ninguna circunstancia.

CardioAspirina no debe administrarse a niños o adolescentes con enfermedades virales (por ejemplo, gripe) con o sin fiebre,

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El vómito prolongado conjuntamente con tales enfermedades podría ser un signo del síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.

Nuevas Reacciones Adversas

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, CardioAspirina puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Sistema digestivo:

- Trastornos como acidez, dolor abdominal e inflamación gastrointestinal.
- Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal y en casos raros perforación de una úlcera gástrica

Sangre

- Sangrados: Hemorragia, hemorragia operatoria, hemorragia muscular, hematomas, sangrado nasal, sangrado de encías, sangrado cutáneo o sangrado del tracto urinario y genitales.
- Anemia hemorrágica por deficiencia de hierro, hemólisis, anemia hemolítica
- Hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral)

Riñones

- Los riñones no funcionan correctamente, insuficiencia renal

Reacciones de hipersensibilidad

Hipersensibilidad.

Trastornos de la piel, sarpullido -urticaria -prurito.

Síndrome de asma por analgésicos.

Rinitis -Congestión nasal

Dificultad cardiorrespiratoria.

Inflamación de rostro, lengua y laringe.

Choque anafiláctico.

Higado

Valores hepáticos elevados, alteración hepática

Sistema nervioso

El mareo y tinnitus pueden ser signos de una sobredosis.

Contramédidas

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si usted experimenta alguno de los efectos secundarios antes mencionados, no tome más CardioAspirina. Notifique a su médico, quien determinará la gravedad del/ de los efecto(s) secundario(s) y decidirá sobre cualquier medida adicional necesaria. Se debe interrumpir el uso de CardioAspirina con los primeros síntomas de hipersensibilidad.

Si presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Estos incluyen cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Nuevas Interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

- Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.
- Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia. Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes, por ejemplo, cumarínicos, heparina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.
- La administración concomitante de Nicorandil y Cardioaspirina , puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.
- Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación, medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.
- **Metamizol:** puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico
- **Acetazolamida:** puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.
- **Levotiroxina:** dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar una alteración de hormonas tiroideas.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Vacuna de Varicela:** Se recomienda **NO** usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.
 - Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como: Ciclosporinas, tenoflovir, diuréticos (antagonistas de la aldosterona, por ejemplo, espironolactona y canrenoato, y diuréticos del asa, por ejemplo, furosemida) y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).
 - Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.
 - Antidiabéticos: puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas).
 - El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.
 - No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato, Litio, Acido Valproico, Fenitoina, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina, ya que los AINES pueden aumentar los niveles de estos en sangre.
 - Medicamentos para gota que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.
 - Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico.
 - Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.
 - Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No debe tomar CardioAspirina junto con cualquiera de las sustancias antes mencionadas, a menos que un médico se lo indique expresamente.

CardioAspirina y consumo de alcohol. Evite el consumo excesivo de alcohol si esta tomando cardioaspirina. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico y/o la administración de cardioaspirina en pacientes que consumen habitualmente alcohol, puede aumentar el riesgo de hemorragia digestiva

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

3.1.9.3 ABLALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2MG

Expediente : 20054661
Radicado : 20211253918
Fecha : 30/11/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 2mg de dienogest

forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:
Tratamiento de la endometriosis

Contraindicaciones

Información para prescriptor

Ablalondra no debe utilizarse en mujeres con ninguna de las afecciones que se enumeran a continuación, que se derivan parcialmente de la información sobre otros preparados de progestágeno solo. Si alguna de las condiciones aparece durante el uso de ablalondra, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

- embarazo conocido o sospecha de embarazo
- lactancia
- trastorno tromboembólico venoso activo
- enfermedades arteriales y cardiovasculares, pasadas o presentes (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- diabetes mellitus con afectación vascular
- presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- cualquier lesión ocular derivada de enfermedad vascular oftálmica, como pérdida parcial o completa de la visión o defecto en los campos visuales.
- actualmente o antecedentes de migraña con aura focal
- hipersensibilidad a dienogest o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

Inserto

No utilice ablalondra® comprimidos recubiertos si usted,

O está embarazada,

O está amamantando,

O padece una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico). Esto puede ocurrir, por ejemplo, en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar).

O tiene o alguna vez ha tenido una enfermedad que afecte a las arterias, incluida una enfermedad cardiovascular, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca que causa un suministro sanguíneo reducido (angina pectoris)

O tiene diabetes con daño en los vasos sanguíneos,

O tiene o alguna vez ha tenido una enfermedad hepática grave (y sus valores de función hepática no han vuelto a la normalidad). Los síntomas de la enfermedad hepática pueden ser coloración amarillenta de la piel y / o picazón de todo el cuerpo.

O tiene o habrá tenido un tumor hepático benigno o maligno.

O ha sufrido alguna vez de un tumor maligno como el cáncer de mama o los órganos reproductivos,

O tiene algún sangrado vaginal inexplicable,

O pérdida de la visión debido a una enfermedad de los vasos sanguíneos del ojo,

O migraña,

O es alérgico al dienogest o a cualquiera de los demás componentes del medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Información para prescribir

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias y precauciones graves

En pacientes adolescentes, el uso de ablalondra® se ha asociado con la meseta y la pérdida de densidad mineral ósea (dmo), que puede no ser completamente reversible. La pérdida

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



de dmo o la meseta en adolescentes es una preocupación particular, ya que este es un período crítico de la acumulación ósea. La pérdida de dmo puede ser mayor con el aumento de la duración del uso. Se desconoce si el uso de ablalondra® durante la adolescencia reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de osteoporosis. Los riesgos y beneficios de este tratamiento en adolescentes deben ser reevaluados regularmente.

General

Durante el tratamiento, se recomienda a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, un método de barrera) si se requieren métodos anticonceptivos. Los métodos anticonceptivos hormonales no deben usarse en combinación con ablalondra®. Como ablalondra® es una terapia de progestágeno solo, se puede suponer que las advertencias especiales y las precauciones especiales para el uso de otras terapias de progestágeno solo son válidas para el uso de ablalondra®, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los hallazgos respectivos en la clínica. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen.

Carcinogénesis y mutagénesis

Se deben realizar exámenes regulares de los senos en pacientes que usan ablalondra®. Cualquier irregularidad o anomalía de la mama debe investigarse adecuadamente (por ejemplo, mediante mamografía o ecografía). En casos raros, se han informado tumores benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarios de sustancias hormonales, como ablalondra®. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida.

Cardiovascular

De los estudios epidemiológicos, hay poca evidencia de una asociación entre las preparaciones de progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar ligeramente con las preparaciones de progestágeno solo. Algunos estudios indican que puede haber un aumento leve, pero no estadísticamente significativo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de preparaciones de progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (tev) incluyen una historia personal o familiar positiva (tev en un

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. En casos de inmovilización a largo plazo, es aconsejable interrumpir el uso de ablalondra® (en el caso de cirugía electiva, con al menos 4 semanas de anticipación) y no reanudar el tratamiento hasta 2 semanas después de la re-movilización completa. Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. El tratamiento con ablalondra® debe interrumpirse inmediatamente si hay sospecha o síntomas de un evento trombótico venoso o arterial. Ablalondra® generalmente no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de ablalondra®, es aconsejable interrumpir el tratamiento con ablalondra® y tratar la hipertensión.

Endocrino y metabolismo

Densidad mineral ósea en mujeres adultas

En pacientes con un mayor riesgo de osteoporosis, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio antes de comenzar a usar ablalondra®, porque los niveles de estrógeno endógeno disminuyen moderadamente durante el tratamiento con ablalondra®. Actualmente, los datos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea (dmo) y el riesgo de fracturas en las usuarias de ablalondra® no están disponibles. La dmo se evaluó en 21 pacientes adultos antes y después de 6 meses de tratamiento con dienogest y no hubo reducción de la dmo media. En 29 pacientes adultos tratados con acetato de leuprolida (al), se observó una reducción media de 4.04% ± 4.84% después del mismo período (diferente entre los grupos = 4.29%; ic del 95%: 1.93 - 6.66; p = 0.0003).

Densidad mineral ósea en mujeres adolescentes (de 12 a <18 años de edad)

El uso de ablalondra® en adolescentes (12 a <18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció con una disminución media en la dmo en la columna lumbar del 1,2%. Después de la interrupción del tratamiento, la dmo aumentó a niveles de tratamiento previo durante un período de 6 meses. La meseta o pérdida de la dmo es de particular preocupación durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico de la acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la dmo en esta población reducirá el pico de masa ósea y aumentará el riesgo de fractura en la vida adulta. Por lo tanto, el médico tratante debe sopesar los beneficios de ablalondra® contra los posibles riesgos de uso en cada paciente adolescente individual, teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis. El control de la dmo debe considerarse en mujeres adolescentes que usan ablalondra®, según sea clínicamente adecuado. La ingesta adecuada de calcio y vitamina d, ya sea de la dieta o de los suplementos, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

Hepático

Ablalondra® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave.

Pancreático

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Ablalondra® puede inducir ligeramente la resistencia a la insulina periférica y la intolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser observadas cuidadosamente mientras toman ablalondra®.

Renal

Ablalondra® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera un riesgo especial para estos pacientes, ya que se metabolizan completamente antes de la excreción y los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Piel

La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito que se produjo por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del tratamiento con ablalondra®.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman ablalondra®.

Poblaciones especiales

Geriatría (> 65 años de edad)

Ablalondra® no está indicado para su uso en la población geriátrica.

Pediatría (<18 años de edad)

Ablalondra® no debe utilizarse antes de la menarquia.

El uso de dienogest en adolescentes (12 a <18 años) se estudió durante un período de tratamiento de 12 meses. Dienogest se asoció con una disminución media en la densidad mineral ósea (dmo) en la columna lumbar del 1,2%. Después de la interrupción del tratamiento, la dmo aumentó a niveles de tratamiento previo en estos pacientes durante un período de 6 meses. La meseta o la pérdida de la dmo es de particular preocupación durante la adolescencia y la edad adulta temprana, ya que este es un período crítico de la acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la dmo en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe sopesar los beneficios de dienogest contra los posibles riesgos de uso en cada paciente adolescente individual, teniendo también en cuenta la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis. El control de la dmo debe considerarse en mujeres adolescentes que usan dienogest, según sea clínicamente adecuado.

Inserto

Advertencias y precauciones

Ablalondra® puede disminuir la densidad mineral ósea (dmo). En niñas adolescentes (12 a <18 años). Este efecto puede no ser totalmente reversible una vez que se detiene el tratamiento. Los efectos sobre la dmo pueden ser mayores al aumentar la duración de utilización. Se desconoce si el uso de ablalondra® durante la adolescencia reducirá el pico de masa ósea y aumentará el riesgo de desarrollar osteoporosis (huesos quebradizos). Los riesgos y beneficios de este tratamiento en adolescentes deben ser reevaluado de forma regular.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Antes de comenzar a utilizar **ablalondra®** debe asegurarse de no estar embarazada y debe dejar de tomar cualquier forma de anticonceptivo que contenga hormonas como la píldora, el parche, el sistema intrauterino, la inyección o el anillo.

Mientras usa **ablalondra®** debe usar un método de control de nacimiento no hormonal, como los condones o un diafragma. No use ningún método anticonceptivo que contenga hormonas.

Ablalondra® no es un método anticonceptivo y no evitará el embarazo.

Ablalondra® no debe usarse en mujeres que no hayan tenido su primer ciclo menstrual.

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos secundarios graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar los efectos secundarios sobre la densidad ósea. Usted no debe fumar mientras toma **ablalondra®**.

Antes de usar **ablalondra®** hable con su médico o farmacéutico si usted:

O alguna vez ha tenido una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico) o alguien en su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre a una edad relativamente temprana,

O tiene un pariente cercano que haya tenido cáncer de mama,

O ha sufrido de depresión,

O tiene presión arterial alta no controlada,

O tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta de la piel u ojos o picazón en todo el cuerpo. Informe a su médico también si tales síntomas ocurrieron durante un embarazo previo,

O tiene diabetes o tuvo diabetes temporalmente durante un embarazo anterior,

O alguna vez ha tenido cloasma (parches dorados en la piel, particularmente en la cara),

O tiene intolerancia a la lactosa. Las tabletas de **ablalondra®** contienen lactosa.

Los riesgos de usar **ablalondra®**

Trastorno circulatorio (incluyendo coágulos de sangre en las piernas, pulmones, corazón, ojos, o cerebro)

Algunos estudios han sugerido que las mujeres que usan medicamentos con progestina sola pueden tener un riesgo ligeramente mayor de coágulos sanguíneos, sin embargo, los resultados no son seguros.

Debe hablar con su médico sobre los factores de riesgo de coágulos de sangre.

Esté alerta a los siguientes síntomas y signos de efectos secundarios graves asociados con los coágulos de sangre. Llame a su médico inmediatamente si ocurren:

O dolor agudo en el pecho, tos con sangre, o falta repentina de respiración.

O dolor y / o hinchazón en la pantorrilla.

O dolor aplastante en el pecho o pesadez.

O dolor de cabeza o vómitos repentinos (intensos o que empeoran), mareos o desmayos, trastornos de la visión o del habla, o debilidad o entumecimiento en un brazo o pierna.

O pérdida súbita parcial o completa de visión.

Cáncer de pecho

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de mama son el aumento de la edad y un fuerte historial de cáncer de mama en la familia (madre o hermana). Otros factores de riesgo establecidos incluyen el inicio de los períodos menstruales antes de los 12 años, nunca tener hijos, tener su primer embarazo a término después de los 30 años, nunca haber amamantado a un niño y el consumo diario de alcohol.

Algunos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama no parece aumentar con el uso de terapias de progestágeno solo, tal como ablalondra®. Sin embargo, se necesitan más estudios exhaustivos para confirmar que no hay mayor riesgo. También debe hablar con su médico sobre el autoexamen de los senos e informar cualquier bulto en los senos. Se recomienda un examen anual de los senos por parte de un profesional de la salud para todas las mujeres.

Diabetes

Las pacientes con diabetes que usan ablalondra® deben someterse a un seguimiento estricto de sus niveles de glucosa en la sangre.

El embarazo ectópico

Si queda embarazada mientras toma ablalondra®, tiene un riesgo ligeramente mayor de tener un embarazo ectópico (el embrión se desarrolla fuera del útero). Antes de comenzar a tomar ablalondra®, dígame a su médico si tuvo un embarazo ectópico en el pasado o si tiene una función alterada de las trompas de falopio.

Tumores en hígado

En casos raros, se han notificado tumores benignos del hígado y, en menos casos, tumores malignos del hígado en mujeres que toman hormonas. Póngase en contacto con su médico si tiene dolor de estómago inusualmente grave.

Cambios en la densidad mineral ósea

El uso a largo plazo de ablalondra® puede disminuir la densidad mineral ósea de los adolescentes (12 a <18 años) y, por lo tanto, su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de usar ablalondra® frente a otros riesgos potenciales de pérdida ósea. Su médico puede decidir que se debe controlar su densidad mineral ósea.

Si usa ablalondra®, ayudará a sus huesos si realiza ejercicio con pesas regularmente y tiene una dieta saludable, que incluye una ingesta adecuada de calcio (por ejemplo, en productos lácteos) y vitamina d (por ejemplo, en pescados grasos como el salmón).

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
- Inserto Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 allegado mediante radicado 20211253918

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Información para prescribir Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 allegado mediante radicado 20211253918

Nueva dosificación

Información para prescribir

Forma de administración:

Vía oral.

Posología

La posología de ABL Alondra® es de un comprimido diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

No hay experiencia de tratamiento con ABL Alondra® durante un periodo superior a 15 meses en pacientes con endometriosis.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier día del ciclo menstrual.

Antes de iniciar el tratamiento con ABL Alondra® se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

La eficacia de ABL Alondra® puede disminuir en caso de olvido de comprimidos, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, la paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continuará al día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. Asimismo, si el comprimido no se absorbe debido a vómitos o diarrea, debe reemplazarse por otro comprimido

Poblaciones especiales

Población pediátrica

ABL Alondra® no está indicado en niñas antes de la menarquia.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La seguridad y eficacia de dienogest se ha estudiado en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población geriátrica

ABL Alondra® no está indicado para su uso en la población geriátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

ABL Alondra® está contraindicado en las pacientes con enfermedad hepática grave, presente o pasada (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay información que sugiera la necesidad de un ajuste de la posología en las pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Contraindicaciones

ABL Alondra® no debe utilizarse en mujeres con ninguna de las afecciones que se enumeran a continuación, que se derivan parcialmente de la información sobre otros preparados de progestágeno solo. Si alguna de las condiciones aparece durante el uso de ABLAlondra®, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Lactancia.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Enfermedades arteriales y cardiovasculares, pasadas o presentes (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica).
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Enfermedades malignas dependientes de hormonas sexuales conocidas o sospechadas.
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Cualquier lesión ocular derivada de enfermedad vascular oftálmica, como pérdida parcial o completa de la visión o defecto en los campos visuales.
- Actualmente o antecedentes de migraña con aura focal.
- Hipersensibilidad a Dienogest o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

Nuevas precauciones y advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Como ABL Alondra® es un preparado que sólo contiene progestágeno, puede asumirse que las advertencias y precauciones para el uso de preparados que sólo contienen progestágeno también son válidas para el uso de ABL Alondra® aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los respectivos resultados de los estudios clínicos con ABL Alondra®.

Si cualquiera de los cuadros/ factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o se agrava, deben valorarse los beneficios del uso frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular antes de iniciar o continuar el tratamiento con ABL Alondra®.

Sangrado uterino intenso

El sangrado uterino, por ejemplo, en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de ABL Alondra®. Si el sangrado es intenso y prolongado, puede dar lugar a anemia (grave en algunos casos). En caso de anemia, debe plantearse la suspensión del tratamiento con ABL Alondra®.

Cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las pacientes tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual (ver sección 4.8).

General

Se debe seguir de cerca a las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave.

Durante el tratamiento, se recomienda a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, un método de barrera) si se requieren métodos anticonceptivos. Los métodos anticonceptivos hormonales no deben usarse en combinación con ABL Alondra®. Como ABL Alondra® es una terapia de progestágeno solo,

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se puede suponer que las advertencias especiales y las precauciones especiales para el uso de otras terapias de progestágeno solo son válidas para el uso de ABL Alondra®, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los hallazgos respectivos en la clínica. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen.

Tumores

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AOs), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los diez años siguientes a la suspensión del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOCs en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos es posiblemente de una magnitud parecida a la asociada con los AOCs. Sin embargo, en el caso de los preparados que sólo contienen progestágenos, las pruebas se basan en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, por lo que son menos concluyentes que en el caso de los AOCs. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOs, a los efectos biológicos de los AOs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Se deben realizar exámenes regulares de los senos en pacientes que usan ABL Alondra®. Cualquier irregularidad o anomalía de la mama debe investigarse adecuadamente (por ejemplo, mediante mamografía o ecografía).

En casos raros, se han informado tumores benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarios de sustancias hormonales, como ABL Alondra®. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Se deberá considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman ABL Alondra® y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Cardiovascular

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



De los estudios epidemiológicos, hay poca evidencia de una asociación entre las preparaciones de progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar ligeramente con las preparaciones de progestágeno solo. Algunos estudios indican que puede haber un aumento leve, pero no estadísticamente significativo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de preparaciones de progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen una historia personal o familiar positiva (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. En casos de inmovilización a largo plazo, es aconsejable interrumpir el uso de ABL Alondra® (en el caso de cirugía electiva, con al menos 4 semanas de anticipación) y no reanudar el tratamiento hasta 2 semanas después de la re- movilización completa. Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. El tratamiento con ABL Alondra® debe interrumpirse inmediatamente si hay sospecha o síntomas de un evento trombótico venoso o arterial. ABL Alondra® generalmente no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de ABL Alondra®, es aconsejable interrumpir el tratamiento con ABL Alondra® y tratar la hipertensión.

Hepático

ABL Alondra® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave. Se deberá interrumpir la administración de ABL Alondra® si hay recurrencia de ictericia colestática y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales.

Pancreático

ABL Alondra® puede inducir ligeramente la resistencia a la insulina periférica y la intolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser observadas cuidadosamente mientras toman ABL Alondra®.

Renal

ABL Alondra® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera un riesgo especial para estos pacientes, ya que se metabolizan completamente antes de la excreción y los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Piel

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito que se produjo por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del tratamiento con ABL Alondra®. Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman ABL Alondra®.

Osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de ABL Alondra® en adolescentes (de 12 a menos de 18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de - 1,2% con un rango entre - 6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103. Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60))

La pérdida de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico del desarrollo óseo. Se desconoce si la disminución de DMO en esta población puede reducir la masa ósea máxima e incrementar el riesgo de fractura en el futuro (ver secciones 4.2 y 5.1).

Se debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en pacientes con un riesgo incrementado de osteoporosis antes de iniciar ABL Alondra® porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con ABL Alondra® (ver sección 5.1).

Un aporte adecuado de calcio y vitamina D, tanto de la dieta como de suplementos alimenticios, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

INSERTO

Antes de comenzar a utilizar ABL Alondra® debe asegurarse de no estar embarazada y debe dejar de tomar cualquier forma de anticonceptivo que contenga hormonas como la píldora, el parche, el sistema intrauterino, la inyección o el anillo.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Mientras usa ABL Alondra® debe usar un método de control de nacimiento no hormonal, como los condones o un diafragma. NO use ningún método anticonceptivo que contenga hormonas.

ABL Alondra® no es un método anticonceptivo y no evitará el embarazo.

ABL Alondra® no debe usarse en mujeres que no hayan tenido su primer ciclo menstrual. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos secundarios graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar

también puede aumentar los efectos secundarios

sobre la densidad ósea. Usted no debe fumar mientras toma ABL Alondra®.

En algunos casos, deberá tener especial cuidado mientras toma ABL Alondra®, y puede ser necesario que su médico la examine de forma periódica. Informe a su médico si a usted le afecta alguno de los siguientes trastornos:

- Alguna vez ha tenido una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico) o alguien en su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre a una edad relativamente temprana,
- Tener un pariente cercano que haya tenido cáncer de mama,
- Haber sufrido de depresión,
- Tiene presión arterial alta no controlada,
- Tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta de la piel u ojos o picazón en todo el cuerpo. Informe a su médico también si tales síntomas ocurrieron durante un embarazo previo,
- Tiene diabetes o tuvo diabetes temporalmente durante un embarazo anterior,
- Alguna vez ha tenido cloasma (parches dorados en la piel, particularmente en la cara), de ser así, evite exponerse demasiado al sol o a los rayos ultravioleta,
- Si sufre dolor en la parte baja del abdomen mientras toma ABL Alondra®.
- Tiene intolerancia a la lactosa. Las tabletas de ABL Alondra® contienen lactosa.

Mientras toma ABL Alondra®, disminuye la probabilidad de que se quede embarazada porque ABL Alondra® puede afectar a la ovulación.

Si se queda embarazada mientras toma ABL Alondra®, tiene un riesgo ligeramente más alto de tener un embarazo extrauterino (el embrión se desarrolla fuera del útero). Informe a su médico antes de empezar a tomar ABL Alondra®, si ya ha tenido un embarazo extrauterino o si tiene una alteración de la función de las trompas de Falopio.

ABL Alondra® y la hemorragia uterina grave

Puede que la hemorragia uterina empeore con el uso de ABL Alondra®, por ejemplo, en las mujeres que padecen una afección en la que la mucosa del útero (endometrio) crece hacia la capa muscular del útero, lo que se conoce como adenomiosis uterina o tumores benignos del útero, a veces llamados fibroides uterinos (leiomiomas uterinos). Si la hemorragia es

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



intensa y prolongada, ello puede derivar en una disminución de la cantidad de glóbulos rojos (anemia), que en algunos casos puede ser grave. En caso de anemia, debe consultar a su médico acerca de si debe dejar de tomar ABL Alondra®.

ABL Alondra® y los cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las mujeres tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de sangrado menstrual (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

ABL Alondra® y los coágulos de sangre en las venas

Algunos estudios indican que puede haber un aumento ligero, aunque no significativo desde el punto de vista estadístico del riesgo de coágulos de sangre en las piernas (tromboembolismo venoso), en relación con el uso de preparados que contienen progestágenos como ABL Alondra®. Muy rara vez, los coágulos de sangre pueden causar discapacidades permanentes y graves o incluso pueden ser mortales.

El riesgo de coágulos de sangre en las venas aumenta:

- Con la edad
- Si tiene sobrepeso
- Si usted o uno de sus familiares más próximos ha tenido un coágulo de sangre en la pierna (trombosis), los pulmones (embolia pulmonar) o en otro órgano, a una edad temprana.
- Si necesita una intervención quirúrgica, si ha sufrido un accidente grave o si ha de estar inmovilizada durante un periodo prolongado. Es importante que informe por adelantado a su médico que está tomando ABL Alondra®, ya que el tratamiento puede tener que interrumpirse. Su médico le dirá cuándo empezar con ABL Alondra® de nuevo. Esto sucede generalmente unas dos semanas después de recuperar la movilidad.

ABL Alondra® y los coágulos de sangre en las arterias

Hay pocas pruebas de una relación entre los preparados con progestágenos como ABL Alondra® y un aumento del riesgo de tener un coágulo de sangre, por ejemplo, en los vasos sanguíneos del corazón (ataque al corazón) o el cerebro (accidente cerebrovascular). En las mujeres con hipertensión, estos preparados pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular.

El riesgo de sufrir un coágulo de sangre en las arterias aumenta:

- Si fuma. Se le recomienda encarecidamente que deje de fumar mientras tome ABL Alondra®, especialmente si usted es mayor de 35 años

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Si tiene sobrepeso
- Si uno de sus familiares más próximos ha sufrido un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular a una edad temprana
- Si tiene la tensión arterial elevada.

Consulte con su médico antes de empezar a tomar ABL Alondra®.

Deje de tomar ABL Alondra® y contacte inmediatamente con su médico si nota posibles signos de un coágulo de sangre, por ejemplo:

- Dolor intenso y/o hinchazón en una de sus piernas
- Dolor intenso y repentino en el pecho, que puede alcanzar el brazo izquierdo
- Dificultad repentina para respirar
- Tos repentina sin una causa evidente
- Dolor de cabeza poco habitual, intenso o prolongado o un empeoramiento de una migraña
- Pérdida de la visión parcial o completa, o visión doble
- Dificultad o incapacidad para hablar
- Vértigo o desvanecimiento
- Debilidad, sensación anormal o entumecimiento de cualquier parte del cuerpo.

ABL Alondra® y el cáncer

A partir de los datos disponibles actualmente no está claro si ABL Alondra® aumenta o no el riesgo del cáncer de mama. Se ha observado que el cáncer de mama es ligeramente más frecuente en las mujeres que toman hormonas, en comparación con las que no las toman, pero se desconoce si esto es causado por el tratamiento. Por ejemplo, puede que se detecten más tumores y más temprano en las mujeres que toman hormonas porque son examinadas con mayor frecuencia por el médico. La aparición de tumores de mama descende después de interrumpir el tratamiento hormonal. Es importante que revise con regularidad sus mamas y que consulte a su médico si siente algún bulto.

En casos raros, en las mujeres que toman hormonas, se han notificado tumores benignos del hígado y en casos más excepcionales, tumores malignos del hígado. Contacte con su médico si sufre un dolor de estómago inusualmente intenso.

ABL Alondra® y la osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de ABL Alondra® puede afectar la fortaleza ósea de las adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Si tiene menos de 18 años, su médico, por lo tanto, valorará cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar ABL Alondra® para usted como paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta posibles factores de riesgo de pérdida ósea (osteoporosis).

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si usted usa ABL Alondra®, será de ayuda para sus huesos tener un aporte adecuado de calcio y vitamina D, tanto mediante alimentos como con suplementos alimenticios.

Si usted tiene un mayor riesgo de sufrir osteoporosis (debilitamiento de los huesos debido a la pérdida de minerales óseos), su médico sopesará meticulosamente los riesgos y las ventajas de su tratamiento con ABL Alondra® porque ABL Alondra® provoca una supresión moderada de la producción de estrógeno (otro tipo de hormona femenina) por su organismo.

Toma de ABL Alondra® con otros medicamentos

Informe siempre a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, incluyendo preparados a base de hierbas que esté tomando. Asimismo, informe a cualquier otro médico o dentista que le recete otro medicamento (o al farmacéutico) de que usted está tomando ABL Alondra®.

Algunos medicamentos pueden tener una influencia en los niveles de ABL Alondra® en sangre y hacer que sea menos efectivo, o pueden causar efectos indeseados.

Estos incluyen:

- Medicamentos usados para el tratamiento de:
- La epilepsia (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato)
- La tuberculosis (por ejemplo, rifampicina)
- Las infecciones por el VIH y el virus de la Hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, tales como ritonavir, nevirapina, efavirenz)
- Las infecciones fúngicas (griseofulvina, ketoconazol)
- Preparados a base de hierba de San Juan.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Toma de ABL Alondra® con alimentos y bebidas

Durante el tratamiento con ABL Alondra®, debería evitar beber zumo de pomelo, ya que éste puede incrementar los niveles de ABL Alondra® en su sangre. Esto puede incrementar el riesgo de experimentar efectos adversos.

Pruebas de laboratorio

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si usted necesita un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio que usted está tomando ABL Alondra®, porque ABL Alondra® puede afectar a los resultados de usted está toman algunos análisis.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome ABL Alondra® si está embarazada o durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en las usuarias de ABL Alondra®.

ABL Alondra® contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

ABL Alondra® no está indicado en niñas antes de la menarquia (primera menstruación).

El uso de ABL Alondra® puede afectar la fortaleza ósea de las adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Si tiene menos de 18 años, su médico, por lo tanto, valorará cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar ABL Alondra® para usted como paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta posibles factores de riesgo de pérdida ósea (osteoporosis)

¿COMO TOMAR ABL ALONDRA®?

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. La dosis habitual para los adultos es de un comprimido al día.

Las siguientes afirmaciones aplican a ABL Alondra® a menos que su médico le prescriba lo contrario. Siga estas instrucciones; en caso contrario, no se beneficiará completamente del tratamiento con ABL Alondra®.

Puede empezar el tratamiento con ABL Alondra® en cualquier día de su ciclo natural.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adultos: tome un comprimido cada día, preferiblemente a la misma hora, con algo de líquido si fuera necesario. Al acabar un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción. Siga tomando los comprimidos también en los días de sangrado menstrual.

Si toma más ABL Alondra® del que debe

No se han notificado efectos nocivos graves por tomar demasiados comprimidos de ABL Alondra® a la vez.

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al Servicio de Urgencias más cercano. No olvide llevar el envase del medicamento.

Si olvidó tomar ABL Alondra® o si sufre vómito o diarrea

ABL Alondra® será menos eficaz si se olvida un comprimido. En caso de que se olvide uno o más comprimidos, tome un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continúe al día siguiente, tomando el comprimido a la hora habitual.

Si usted tiene vómito en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido de ABL Alondra® o si tiene diarrea intensa, hay riesgo de que los principios activos del comprimido no sean absorbidos totalmente por su organismo. Esta situación es similar a lo que ocurre cuando usted se olvida un comprimido. Después de los vómitos o la diarrea en las 3-4 horas siguientes a la toma de ABL Alondra®, deberá tomar otro comprimido en cuanto sea posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ABL Alondra®

Si interrumpe el tratamiento con ABL Alondra®, sus síntomas originales de endometriosis pueden volver.

Nuevas reacciones adversas

La presentación de las reacciones adversas se basa en MedDRA. Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio del tratamiento con ABL Alondra® y remiten con el tratamiento continuado. Puede haber cambios en el patrón del sangrado, como aparición de manchado, sangrado irregular o amenorrea. En las pacientes que toman ABL Alondra® se han notificado las siguientes reacciones adversas.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con ABL Alondra® son cefalea (9,0%), molestias en las mamas (5,4%), estado de ánimo deprimido (5,1%) y acné (5,1%).

Además, la mayoría de las pacientes tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Estos patrones se evaluaron sistemáticamente con el uso de diarios de las pacientes y se analizaron mediante el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los 90 primeros días de tratamiento con ABL Alondra®, se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 290; 100%): amenorrea (1,7%), sangrado infrecuente (27,2%), sangrado frecuente (13,4%), sangrado irregular (35,2%), sangrado prolongado (38,3%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (19,7%). Durante el cuarto período de referencia se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149; 100%): amenorrea (28,2%), sangrado infrecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongado (4,0%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (22,8%). Las pacientes sólo notificaron ocasionalmente los cambios en el patrón del sangrado menstrual como reacciones adversas (véase el cuadro de reacciones adversas).

La siguiente tabla enumera las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento mediante la clasificación de órganos del sistema de MedDRA (MedDRA SOCs), notificadas con Dienogest. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes (= 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100). Las frecuencias están basadas en datos agrupados de cuatro estudios clínicos con 332 pacientes (100%).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas, estudios clínicos fase III, n=332

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Pérdida de peso Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo Trastorno del sueño Nerviosismo Disminución de la libido Cambio de humor	Ansiedad Depresión Humor inestable
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo Trastorno de la atención
Trastornos oculares		Sequedad de ojos
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus
Trastornos cardíacos		Trastorno inespecífico del sistema circulatorio Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal Flatulencia Distensión abdominal	Diarrea Estreñimiento Molestias abdominales Inflamación gastrointestinal

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	Vómito	Gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Alopecia	Sequedad de la piel Hiperhidrosis Prurito Hirsutismo Onicoclasia Caspa Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Reacción de fotosensibilidad Trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar	Dolor óseo Espasmos musculares Dolor en las extremidades Pesadez en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias en las mamas Quiste ovárico Sofocos Hemorragia uterina o vaginal, incluyendo manchado	Candidiasis vaginal Sequedad vulvovaginal Flujo vaginal Dolor pélvico Vulvovaginitis atrófica Masa mamaria Enfermedad fibroquística de la mama Induración mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Irritabilidad	Edema

Disminución de la densidad mineral ósea

En un ensayo clínico no controlado con 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) que fueron tratadas con Dienogest, se realizaron mediciones de la DMO a 103 mujeres. Aproximadamente el 72% de estas participantes en el estudio experimentó una disminución de la DMO de la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4) después de 12 meses de uso (ver sección 4.4)

Reacciones adversas a medicamentos en ensayo clínico

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



otro medicamento. La información sobre reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con los medicamentos y para tasas aproximadas.

En los ensayos clínicos, (Dienogest) fue generalmente bien tolerado. Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en usuarios de (Dienogest).

Las reacciones adversas a los medicamentos más frecuentes (> 5%) informadas en los ensayos pivotaes con (Dienogest) fueron dolor de cabeza (6,6%) y molestias en los senos, incluyendo ingurgitación mamaria y dolor mamario (5,3%).

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos (se informó que tienen una posible o probable relación con (Dienogest)), se informaron con una frecuencia de $\geq 1\%$ en ensayos clínicos fundamentales basados en datos agrupados de 3 ensayos clínicos que incluyen 303 pacientes (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Reacciones adversas a medicamentos con frecuencia $\geq 1\%$ en ensayos clínicos pivotal con (Dienogest) (N = 303)

MedDRA Sistema de Clase de Organos	Término MedDRA	n	%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	11	3.6
	Estado de ánimo deprimido	9	3.0
Desórdenes psiquiátricos	Desorden del sueño	7	2.3
	Nerviosismo	4	1.3
	Pérdida de libido	5	1.7
	Dolor de cabeza	20	6.6
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	4	1.3
	Náusea	11	3.6
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal	5	1.7
	Acné	6	2.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	4	1.3
	Molestia en los senos	16	5.3
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Quiste de ovario	8	2.6
	Hemorragia uterina / vaginal incluyendo	4	1.3
	Condiciones asténicas	7	2.3
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Irritabilidad	4	1.3

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias, N = número total, n = número de sujetos.
Nota: Se incluye el término MedDRA más apropiado (versión 11.0) para describir una determinada reacción adversa. Los sinónimos o las condiciones relacionadas no se enumeran, pero también deben tenerse en cuenta.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Patrones de sangrado menstrual

En los ensayos clínicos, los patrones de sangrado menstrual se evaluaron de forma sistemática utilizando los diarios de los pacientes y se analizaron con el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Los siguientes patrones de sangrado se observaron durante los primeros 90 días (es decir, el primer período de referencia) del tratamiento con (Dienogest) (n = 290): sangrado prolongado (38.3%), sangrado irregular (35.2%), sangrado infrecuente (27.2%), normal hemorragia (19,7%), hemorragia frecuente (13,4%) y amenorrea (1,7%).

Durante el cuarto período de referencia (del día 271 al día 360), se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149): amenorrea (28.2%), sangrado poco frecuente (24.2%), sangrado normal (22.8%), sangrado irregular (21.5%), sangrado prolongado (4,0%) y sangrado frecuente (2,7%).

Los cambios en los patrones de sangrado menstrual solo se informaron ocasionalmente como eventos adversos por parte de los pacientes. En general, los patrones de sangrado fueron bien tolerados y la tasa de interrupción debido a los cambios en el patrón de sangrado fue inferior al 1%. Los parámetros de sangrado mostraron un patrón claro y consistente de intensidad reducida a lo largo del tiempo después de un tratamiento prolongado con (Dienogest) (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Días promedio de sangrado / manchado y manchado solo con (Dienogest) según los datos agrupados por los períodos de referencia de la OMS de 90 días - FAS (estudios 307041, 97085 y 307059)

Período de referencia	(Dienogest) (N=290)		
	n	N° de días de sangrado / manchado (media ± DE)	N° de días de solo localización (Media ±DE)
1	281	25.1 ± 16.9	15.0 ± 13.2
2	248	13.3 ± 13.7	8.7 ± 9.8
3	156	12.7 ± 12.6	8.8 ± 9.3
4	146	10.2 ± 10.0	7.3 ± 7.8
5	60	8.5 ± 9.0	6.5 ± 7.5

Abreviaturas: FAS = conjunto de análisis completo; n = número de pacientes bajo observación; DE = desviación estándar
 Nota: para aquellos pacientes que recibieron (Dienogest) en el Estudio 307041, los datos de los períodos de referencia se denominaron
 1 - 4 en el Estudio de seguimiento 307059 en realidad corresponden a los períodos 2 - 5 "en " porque estos pacientes ya habían recibido (Dienogest) en el período de referencia 1 del Estudio 307041

INSERTO

EFFECTOS SECUNDARIOS

Acta No. 12 de 2022 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al igual que todos los medicamentos, ABL Alondra® puede producir efectos secundarios. Estos efectos son más comunes durante los primeros meses después de iniciar ABL Alondra®, y por lo general, también es posible que experimente cambios en el patrón de su vida menstrual, como manchado, sangrado irregular o que sus períodos se detengan por completo. Usted debe consultar a su médico si sus periodos se hacen más largos o más pesados. Común (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarias)

- Aumento de peso.
- Estado de ánimo deprimido, problemas para dormir, nerviosismo o pérdida de interés en el sexo.
- Dolor de cabeza o migraña.
- Náusea o dolor abdominal.
- Acné o caída del cabello.
- Molestia en los senos.
- Quiste ovárico.
- Sangrado uterino / vaginal incluyendo manchado.
- Debilidad generalizada.
- Irritabilidad.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarias)

- Anemia
- Aumento del apetito o pérdida de peso.
- Ansiedad, depresión, cambios de humor.
- Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (que controla las funciones corporales inconscientes, por ejemplo la transpiración) o atención perturbada.
- Ojos secos.
- Zumbido en los oídos.
- Palpitaciones.
- Presión arterial baja.
- Dificultad para respirar.
- Diarrea, estreñimiento, malestar abdominal, gases, vómitos, inflamación del estómago y los intestinos, inflamación de las encías (gingivitis).

Piel seca, picazón severa de todo el cuerpo, uñas quebradizas, dermatitis, sensibilidad a la luz o problemas con la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, crecimiento de vello de tipo masculino (hirsutismo), caspa, crecimiento anormal del vello.

- Dolores en sus huesos, dolor de espalda, espasmos musculares, dolores y / o sensación de pesadez en sus brazos y manos o piernas y pies.
- Infección del tracto urinario.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Infección vaginal por candida, sequedad del área genital, flujo vaginal, dolor pélvico, inflamación atrófica de los genitales con secreción (vulvovaginitis atrófica), sofocos o un bulto o bultos en el seno.
- Hinchazón debido a la retención de líquidos.
- Efectos adversos adicionales en adolescentes (de 12 a 18 años): pérdida de densidad ósea.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si nota cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos secundarios serios, con qué frecuencia suceden y qué hacer con ellos				
Síntoma / Efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Dejar de tomar drogas y buscar tratamiento médico de emergencia
		Sólo si es grave	Todos los casos	
Común	Dolor abdominal o náusea		X	
	Sangrado vaginal inesperado		X	
Poco común	Estado de ánimo triste persistente		X	
	Bulto en el pecho		X	
	Vómito		X	
Raro	Dolor o hinchazón en la pierna			X
	Hinchazón inusual de las extremidades			X

Esta no es una lista completa de los efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado mientras toma ABL Alondra®, comuníquese con su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema local de Farmacovigilancia Local de medicamentos. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



solicitadas por 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**
- **Inserto Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 allegado mediante radicado 20211253918**
- **Información para prescribir Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 allegado mediante radicado 20211253918**

Nueva dosificación

Información para prescribir

Forma de administración:

Vía oral.

Posología

La posología de ABL Alondra® es de un comprimido diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

No hay experiencia de tratamiento con ABL Alondra® durante un periodo superior a 15 meses en pacientes con endometriosis.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier día del ciclo menstrual.

Antes de iniciar el tratamiento con ABL Alondra® se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La eficacia de ABL Alondra® puede disminuir en caso de olvido de comprimidos, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, la paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continuará al día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. Asimismo, si el comprimido no se absorbe debido a vómitos o diarrea, debe reemplazarse por otro comprimido.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

ABL Alondra® no está indicado en niñas antes de la menarquia.

La seguridad y eficacia de dienogest se ha estudiado en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población geriátrica

ABL Alondra® no está indicado para su uso en la población geriátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

ABL Alondra® está contraindicado en las pacientes con enfermedad hepática grave, presente o pasada (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay información que sugiera la necesidad de un ajuste de la posología en las pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Contraindicaciones

ABL Alondra® no debe utilizarse en mujeres con ninguna de las afecciones que se enumeran a continuación, que se derivan parcialmente de la información sobre otros preparados de progestágeno solo. Si alguna de las condiciones aparece durante el uso de ABLAlondra®, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

- **Embarazo conocido o sospecha de embarazo.**
- **Lactancia.**
- **Trastorno tromboembólico venoso activo.**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Enfermedades arteriales y cardiovasculares, pasadas o presentes (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica).**
- **Diabetes mellitus con afectación vascular.**
- **Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.**
- **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Enfermedades malignas dependientes de hormonas sexuales conocidas o sospechadas.**
- **Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada.**
- **Cualquier lesión ocular derivada de enfermedad vascular oftálmica, como pérdida parcial o completa de la visión o defecto en los campos visuales.**
- **Actualmente o antecedentes de migraña con aura focal.**
- **Hipersensibilidad a Dienogest o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.**

Nuevas precauciones y advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Como ABL Alondra® es un preparado que sólo contiene progestágeno, puede asumirse que las advertencias y precauciones para el uso de preparados que sólo contienen progestágeno también son válidas para el uso de ABL Alondra® aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los respectivos resultados de los estudios clínicos con ABLAlondra®.

Si cualquiera de los cuadros/ factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o se agrava, deben valorarse los beneficios del uso frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular antes de iniciar o continuar el tratamiento con ABL Alondra®.

Sangrado uterino intenso

El sangrado uterino, por ejemplo, en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de ABL Alondra®. Si el sangrado es intenso y

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



prolongado, puede dar lugar a anemia (grave en algunos casos). En caso de anemia, debe plantearse la suspensión del tratamiento con ABL Alondra®.

Cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las pacientes tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual (ver sección 4.8).

General

Se debe seguir de cerca a las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave.

Durante el tratamiento, se recomienda a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, un método de barrera) si se requieren métodos anticonceptivos. Los métodos anticonceptivos hormonales no deben usarse en combinación con ABL Alondra®. Como ABL Alondra® es una terapia de progestágeno solo, se puede suponer que las advertencias especiales y las precauciones especiales para el uso de otras terapias de progestágeno solo son válidas para el uso de ABL Alondra®, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los hallazgos respectivos en la clínica. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen.

Tumores

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AOs), principalmente preparados de estrógeno- progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los diez años siguientes a la suspensión del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOCs en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos es posiblemente de una magnitud parecida a la asociada con los AOCs. Sin embargo, en el caso de los preparados que sólo contienen progestágenos, las pruebas se basan en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, por lo que son menos concluyentes que en el caso de los AOCs. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOs, a los efectos

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



biológicos de los AOs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Se deben realizar exámenes regulares de los senos en pacientes que usan ABL Alondra®. Cualquier irregularidad o anomalía de la mama debe investigarse adecuadamente (por ejemplo, mediante mamografía o ecografía).

En casos raros, se han informado tumores benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarios de sustancias hormonales, como ABL Alondra®. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Se deberá considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman ABL Alondra® y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Cardiovascular

De los estudios epidemiológicos, hay poca evidencia de una asociación entre las preparaciones de progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar ligeramente con las preparaciones de progestágeno solo. Algunos estudios indican que puede haber un aumento leve, pero no estadísticamente significativo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de preparaciones de progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen una historia personal o familiar positiva (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. En casos de inmovilización a largo plazo, es aconsejable interrumpir el uso de ABL Alondra® (en el caso de cirugía electiva, con al menos 4 semanas de anticipación) y no reanudar el tratamiento hasta 2 semanas después de la removilización completa. Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. El tratamiento con ABL Alondra® debe interrumpirse inmediatamente si hay sospecha o síntomas de un evento trombótico venoso o arterial. ABL Alondra® generalmente no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de ABL Alondra®, es aconsejable interrumpir el tratamiento con ABL Alondra® y tratar la hipertensión.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hepático

ABL Alondra® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave. Se deberá interrumpir la administración de ABL Alondra® si hay recurrencia de ictericia colestática y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales.

Pancreático

ABL Alondra® puede inducir ligeramente la resistencia a la insulina periférica y la intolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser observadas cuidadosamente mientras toman ABL Alondra®.

Renal

ABL Alondra® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera un riesgo especial para estos pacientes, ya que se metabolizan completamente antes de la excreción y los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Piel

La recurrencia de ictericia colestática y / o prurito que se produjo por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del tratamiento con ABL Alondra®. Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman ABL Alondra®.

Osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de ABL Alondra® en adolescentes (de 12 a menos de 18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de -1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103. Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60))

La pérdida de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico del desarrollo óseo. Se desconoce si la

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



disminución de DMO en esta población puede reducir la masa ósea máxima e incrementar el riesgo de fractura en el futuro (ver secciones 4.2 y 5.1).

Se debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en pacientes con un riesgo incrementado de osteoporosis antes de iniciar ABL Alondra® porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con ABL Alondra® (ver sección 5.1).

Un aporte adecuado de calcio y vitamina D, tanto de la dieta como de suplementos alimenticios, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

INSERTO

Antes de comenzar a utilizar ABL Alondra® debe asegurarse de no estar embarazada y debe dejar de tomar cualquier forma de anticonceptivo que contenga hormonas como la píldora, el parche, el sistema intrauterino, la inyección o el anillo.

Mientras usa ABL Alondra® debe usar un método de control de nacimiento no hormonal, como los condones o un diafragma. NO use ningún método anticonceptivo que contenga hormonas.

ABL Alondra® no es un método anticonceptivo y no evitará el embarazo.

ABL Alondra® no debe usarse en mujeres que no hayan tenido su primer ciclo menstrual. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos secundarios graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar los efectos secundarios sobre la densidad ósea. Usted no debe fumar mientras toma ABL Alondra®.

En algunos casos, deberá tener especial cuidado mientras toma ABL Alondra®, y puede ser necesario que su médico la examine de forma periódica. Informe a su médico si a usted le afecta alguno de los siguientes trastornos:

- Alguna vez ha tenido una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico) o alguien en su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre a una edad relativamente temprana,
- Tener un pariente cercano que haya tenido cáncer de mama,
- Haber sufrido de depresión,
- Tiene presión arterial alta no controlada,
- Tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta de la piel u ojos o picazón en todo el cuerpo. Informe a su médico también si tales síntomas ocurrieron durante un embarazo previo,
- Tiene diabetes o tuvo diabetes temporalmente durante un embarazo anterior,

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Alguna vez ha tenido cloasma (parches dorados en la piel, particularmente en la cara), de ser así, evite exponerse demasiado al sol o a los rayos ultravioleta,**
- **Si sufre dolor en la parte baja del abdomen mientras toma ABL Alondra®.**
- **Tiene intolerancia a la lactosa. Las tabletas de ABL Alondra® contienen lactosa.**

Mientras toma ABL Alondra®, disminuye la probabilidad de que se quede embarazada porque ABL Alondra® puede afectar a la ovulación.

Si se queda embarazada mientras toma ABL Alondra®, tiene un riesgo ligeramente más alto de tener un embarazo extrauterino (el embrión se desarrolla fuera del útero). Informe a su médico antes de empezar a tomar ABL Alondra®, si ya ha tenido un embarazo extrauterino o si tiene una alteración de la función de las trompas de Falopio.

ABL Alondra® y la hemorragia uterina grave

Puede que la hemorragia uterina empeore con el uso de ABL Alondra®, por ejemplo, en las mujeres que padecen una afección en la que la mucosa del útero (endometrio) crece hacia la capa muscular del útero, lo que se conoce como adenomiosis uterina o tumores benignos del útero, a veces llamados fibroides uterinos (leiomiomas uterinos). Si la hemorragia es intensa y prolongada, ello puede derivar en una disminución de la cantidad de glóbulos rojos (anemia), que en algunos casos puede ser grave. En caso de anemia, debe consultar a su médico acerca de si debe dejar de tomar ABL Alondra®.

ABL Alondra® y los cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las mujeres tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de sangrado menstrual (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

ABL Alondra® y los coágulos de sangre en las venas

Algunos estudios indican que puede haber un aumento ligero, aunque no significativo desde el punto de vista estadístico del riesgo de coágulos de sangre en las piernas (tromboembolismo venoso), en relación con el uso de preparados que contienen progestágenos como ABL Alondra®. Muy rara vez, los coágulos de sangre pueden causar discapacidades permanentes y graves o incluso pueden ser mortales.

El riesgo de coágulos de sangre en las venas aumenta:

- **Con la edad**
- **Si tiene sobrepeso**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Si usted o uno de sus familiares más próximos ha tenido un coágulo de sangre en la pierna (trombosis), los pulmones (embolia pulmonar) o en otro órgano, a una edad temprana.**
- **Si necesita una intervención quirúrgica, si ha sufrido un accidente grave o si ha de estar inmovilizada durante un periodo prolongado. Es importante que informe por adelantado a su médico que está tomando ABL Alondra®, ya que el tratamiento puede tener que interrumpirse. Su médico le dirá cuándo empezar con ABL Alondra® de nuevo. Esto sucede generalmente unas dos semanas después de recuperar la movilidad.**

ABL Alondra® y los coágulos de sangre en las arterias

Hay pocas pruebas de una relación entre los preparados con progestágenos como ABL Alondra® y un aumento del riesgo de tener un coágulo de sangre, por ejemplo, en los vasos sanguíneos del corazón (ataque al corazón) o el cerebro (accidente cerebrovascular). En las mujeres con hipertensión, estos preparados pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular.

El riesgo de sufrir un coágulo de sangre en las arterias aumenta:

- **Si fuma. Se le recomienda encarecidamente que deje de fumar mientras tome ABL Alondra®, especialmente si usted es mayor de 35 años**
- **Si tiene sobrepeso**
- **Si uno de sus familiares más próximos ha sufrido un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular a una edad temprana**
- **Si tiene la tensión arterial elevada.**

Consulte con su médico antes de empezar a tomar ABL Alondra®.

Deje de tomar ABL Alondra® y contacte inmediatamente con su médico si nota posibles signos de un coágulo de sangre, por ejemplo:

- **Dolor intenso y/o hinchazón en una de sus piernas**
- **Dolor intenso y repentino en el pecho, que puede alcanzar el brazo izquierdo**
- **Dificultad repentina para respirar**
- **Tos repentina sin una causa evidente**
- **Dolor de cabeza poco habitual, intenso o prolongado o un empeoramiento de una migraña**
- **Pérdida de la visión parcial o completa, o visión doble**
- **Dificultad o incapacidad para hablar**
- **Vértigo o desvanecimiento**
- **Debilidad, sensación anormal o entumecimiento de cualquier parte del cuerpo.**

ABL Alondra® y el cáncer

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A partir de los datos disponibles actualmente no está claro si ABL Alondra® aumenta o no el riesgo del cáncer de mama. Se ha observado que el cáncer de mama es ligeramente más frecuente en las mujeres que toman hormonas, en comparación con las que no las toman, pero se desconoce si esto es causado por el tratamiento. Por ejemplo, puede que se detecten más tumores y más temprano en las mujeres que toman hormonas porque son examinadas con mayor frecuencia por el médico. La aparición de tumores de mama desciende después de interrumpir el tratamiento hormonal. Es importante que revise con regularidad sus mamas y que consulte a su médico si siente algún bulto.

En casos raros, en las mujeres que toman hormonas, se han notificado tumores benignos del hígado y en casos más excepcionales, tumores malignos del hígado. Contacte con su médico si sufre un dolor de estómago inusualmente intenso.

ABL Alondra® y la osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de ABL Alondra® puede afectar la fortaleza ósea de las adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Si tiene menos de 18 años, su médico, por lo tanto, valorará cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar ABL Alondra® para usted como paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta posibles factores de riesgo de pérdida ósea (osteoporosis).

Si usted usa ABL Alondra®, será de ayuda para sus huesos tener un aporte adecuado de calcio y vitamina D, tanto mediante alimentos como con suplementos alimenticios.

Si usted tiene un mayor riesgo de sufrir osteoporosis (debilitamiento de los huesos debido a la pérdida de minerales óseos), su médico sopesará meticulosamente los riesgos y las ventajas de su tratamiento con ABL Alondra® porque ABL Alondra® provoca una supresión moderada de la producción de estrógeno (otro tipo de hormona femenina) por su organismo.

Toma de ABL Alondra® con otros medicamentos

Informe siempre a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, incluyendo preparados a base de hierbas que esté tomando. Asimismo, informe a cualquier otro médico o dentista que le recete otro medicamento (o al farmacéutico) de que usted está tomando ABL Alondra®.

Algunos medicamentos pueden tener una influencia en los niveles de ABL Alondra® en sangre y hacer que sea menos efectivo, o pueden causar efectos indeseados.

Estos incluyen:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Medicamentos usados para el tratamiento de:**
- **La epilepsia (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato)**
- **La tuberculosis (por ejemplo, rifampicina)**
- **Las infecciones por el VIH y el virus de la Hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, tales como ritonavir, nevirapina, efavirenz)**
- **Las infecciones fúngicas (griseofulvina, ketoconazol)**
- **Preparados a base de hierba de San Juan.**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Toma de ABL Alondra® con alimentos y bebidas

Durante el tratamiento con ABL Alondra®, debería evitar beber zumo de pomelo, ya que éste puede incrementar los niveles de ABL Alondra® en su sangre. Esto puede incrementar el riesgo de experimentar efectos adversos.

Pruebas de laboratorio

Si usted necesita un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio que usted está tomando ABL Alondra®, porque ABL Alondra® puede afectar a los resultados de usted está toman algunos análisis.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome ABL Alondra® si está embarazada o durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en las usuarias de ABL Alondra®.

ABL Alondra® contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

ABL Alondra® no está indicado en niñas antes de la menarquia (primera menstruación).

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso de ABL Alondra® puede afectar la fortaleza ósea de las adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Si tiene menos de 18 años, su médico, por lo tanto, valorará cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar ABL Alondra® para usted como paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta posibles factores de riesgo de pérdida ósea (osteoporosis)

¿COMO TOMAR ABL ALONDRA®?

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. La dosis habitual para los adultos es de un comprimido al día.

Las siguientes afirmaciones aplican a ABL Alondra® a menos que su médico le prescriba lo contrario. Siga estas instrucciones; en caso contrario, no se beneficiará completamente del tratamiento con ABL Alondra®.

Puede empezar el tratamiento con ABL Alondra® en cualquier día de su ciclo natural.

Adultos: tome un comprimido cada día, preferiblemente a la misma hora, con algo de líquido si fuera necesario. Al acabar un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción. Siga tomando los comprimidos también en los días de sangrado menstrual.

Si toma más ABL Alondra® del que debe

No se han notificado efectos nocivos graves por tomar demasiados comprimidos de ABL Alondra® a la vez.

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al Servicio de Urgencias más cercano. No olvide llevar el envase del medicamento.

Si olvidó tomar ABL Alondra® o si sufre vómito o diarrea

ABL Alondra® será menos eficaz si se olvida un comprimido. En caso de que se olvide uno o más comprimidos, tome un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continúe al día siguiente, tomando el comprimido a la hora habitual.

Si usted tiene vómito en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido de ABL Alondra® o si tiene diarrea intensa, hay riesgo de que los principios activos del comprimido no sean absorbidos totalmente por su organismo. Esta situación es similar a lo que ocurre cuando usted se olvida un comprimido. Después de los

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



vómitos o la diarrea en las 3-4 horas siguientes a la toma de ABL Alondra®, deberá tomar otro comprimido en cuanto sea posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ABL Alondra®

Si interrumpe el tratamiento con ABL Alondra®, sus síntomas originales de endometriosis pueden volver.

Nuevas reacciones adversas

La presentación de las reacciones adversas se basa en MedDRA. Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio del tratamiento con ABL Alondra® y remiten con el tratamiento continuado. Puede haber cambios en el patrón del sangrado, como aparición de manchado, sangrado irregular o amenorrea. En las pacientes que toman ABL Alondra® se han notificado las siguientes reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con ABL Alondra® son cefalea (9,0%), molestias en las mamas (5,4%), estado de ánimo deprimido (5,1%) y acné (5,1%).

Además, la mayoría de las pacientes tratadas con ABL Alondra® sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Estos patrones se evaluaron sistemáticamente con el uso de diarios de las pacientes y se analizaron mediante el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los 90 primeros días de tratamiento con ABL Alondra®, se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 290; 100%): amenorrea (1,7%), sangrado infrecuente (27,2%), sangrado frecuente (13,4%), sangrado irregular (35,2%), sangrado prolongado (38,3%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (19,7%). Durante el cuarto período de referencia se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149; 100%): amenorrea (28,2%), sangrado infrecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongado (4,0%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (22,8%). Las pacientes sólo notificaron ocasionalmente los cambios en el patrón del sangrado menstrual como reacciones adversas (véase el cuadro de reacciones adversas).

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La siguiente tabla enumera las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento mediante la clasificación de órganos del sistema de MedDRA (MedDRA SOCs), notificadas con Dienogest. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes (= 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100). Las frecuencias están basadas en datos agrupados de cuatro estudios clínicos con 332 pacientes (100%).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas, estudios clínicos fase III, n=332

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Pérdida de peso Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo Trastorno del sueño Nerviosismo Disminución de la libido Cambio de humor	Ansiedad Depresión Humor inestable
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo Trastorno de la atención
Trastornos oculares		Sequedad de ojos
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus
Trastornos cardiacos		Trastorno inespecifico del sistema circulatorio Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal Flatulencia Distensión abdominal	Diarrea Estreñimiento Molestias abdominales Inflamación gastrointestinal

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	Vómito	Gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Alopecia	Sequedad de la piel Hiperhidrosis Prurito Hirsutismo Onicoclasia Caspa Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Reacción de fotosensibilidad Trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar	Dolor óseo Espasmos musculares Dolor en las extremidades Pesadez en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias en las mamas Quiste ovárico Sofocos Hemorragia uterina o vaginal, incluyendo manchado	Candidiasis vaginal Sequedad vulvovaginal Flujo vaginal Dolor pélvico Vulvovaginitis atrófica Masa mamaria Enfermedad fibroquística de la mama Induración mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Irritabilidad	Edema

Disminución de la densidad mineral ósea

En un ensayo clínico no controlado con 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) que fueron tratadas con Dienogest, se realizaron mediciones de la DMO a 103 mujeres. Aproximadamente el 72% de estas participantes en el estudio experimentó una disminución de la DMO de la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4) después de 12 meses de uso (ver sección 4.4)

Reacciones adversas a medicamentos en ensayo clínico

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con los medicamentos y para tasas aproximadas.

En los ensayos clínicos, (Dienogest) fue generalmente bien tolerado. Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en usuarios de (Dienogest).

Las reacciones adversas a los medicamentos más frecuentes (> 5%) informadas en los ensayos pivotaes con (Dienogest) fueron dolor de cabeza (6,6%) y molestias en los senos, incluyendo ingurgitación mamaria y dolor mamario (5,3%).

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos (se informó que tienen una posible o probable relación con (Dienogest)), se informaron con una frecuencia de \geq 1% en ensayos clínicos fundamentales basados en datos agrupados de 3 ensayos clínicos que incluyen 303 pacientes (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Reacciones adversas a medicamentos con frecuencia \geq 1% en ensayos clínicos pivotal con (Dienogest) (N = 303)

MedDRA Sistema de Clase de Organos	Término MedDRA	n	%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	11	3.6
	Estado de ánimo deprimido	9	3.0
Desórdenes psiquiátricos	Desorden del sueño	7	2.3
	Nerviosismo	4	1.3
	Pérdida de libido	5	1.7
	Dolor de cabeza	20	6.6
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	4	1.3
	Náusea	11	3.6
Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal	5	1.7
	Acné	6	2.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	4	1.3
	Molestia en los senos	16	5.3
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Quiste de ovario	8	2.6
	Hemorragia uterina / vaginal incluyendo	4	1.3
	Condiciones astenicas	7	2.3
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Irritabilidad	4	1.3

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias, N = número total, n = número de sujetos.
 Nota: Se incluye el término MedDRA más apropiado (versión 11.0) para describir una determinada reacción adversa. Los sinónimos o las condiciones relacionadas no se enumeran, pero también deben tenerse en cuenta.

Patrones de sangrado menstrual

Acta No. 12 de 2022 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos, los patrones de sangrado menstrual se evaluaron de forma sistemática utilizando los diarios de los pacientes y se analizaron con el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Los siguientes patrones de sangrado se observaron durante los primeros 90 días (es decir, el primer período de referencia) del tratamiento con (Dienogest) (n = 290): sangrado prolongado (38.3%), sangrado irregular (35.2%), sangrado infrecuente (27.2%), normal hemorragia (19,7%), hemorragia frecuente (13,4%) y amenorrea (1,7%).

Durante el cuarto período de referencia (del día 271 al día 360), se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149): amenorrea (28.2%), sangrado poco frecuente (24.2%), sangrado normal (22.8%), sangrado irregular (21.5%), sangrado prolongado (4,0%) y sangrado frecuente (2,7%).

Los cambios en los patrones de sangrado menstrual solo se informaron ocasionalmente como eventos adversos por parte de los pacientes. En general, los patrones de sangrado fueron bien tolerados y la tasa de interrupción debido a los cambios en el patrón de sangrado fue inferior al 1%. Los parámetros de sangrado mostraron un patrón claro y consistente de intensidad reducida a lo largo del tiempo después de un tratamiento prolongado con (Dienogest) (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Días promedio de sangrado / manchado y manchado solo con (Dienogest) según los datos agrupados por los períodos de referencia de la OMS de 90 días - FAS (estudios 307041, 97085 y 307059)

Periodo de referencia	(Dienogest) (N=290)		
	n	Nº de días de sangrado / manchado (media ± DE)	Nº de días de solo localización (Media ±DE)
1	281	25.1 ± 16.9	15.0 ± 13.2
2	248	13.3 ± 13.7	8.7 ± 9.8
3	156	12.7 ± 12.6	8.8 ± 9.3
4	146	10.2 ± 10.0	7.3 ± 7.8
5	60	8.5 ± 9.0	6.5 ± 7.5

Abreviaturas: FAS = conjunto de análisis completo; n = número de pacientes bajo observación; DE = desviación estándar
Nota: para aquellos pacientes que recibieron (Dienogest) en el Estudio 307041, los datos de los períodos de referencia se denominaron

1 - 4 en el Estudio de seguimiento 307059 en realidad corresponden a los períodos 2 - 5 "en " porque estos pacientes ya habían recibido (Dienogest) en el período de referencia 1 del Estudio 307041

INSERTO

EFFECTOS SECUNDARIOS

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al igual que todos los medicamentos, ABL Alondra® puede producir efectos secundarios. Estos efectos son más comunes durante los primeros meses después de iniciar ABL Alondra®, y por lo general, también es posible que experimente cambios en el patrón de su vida menstrual, como manchado, sangrado irregular o que sus períodos se detengan por completo. Usted debe consultar a su médico si sus periodos se hacen más largos o más pesados. Común (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarias)

- Aumento de peso.
- Estado de ánimo deprimido, problemas para dormir, nerviosismo o pérdida de interés en el sexo.
- Dolor de cabeza o migraña.
- Náusea o dolor abdominal.
- Acné o caída del cabello.
- Molestia en los senos.
- Quiste ovárico.
- Sangrado uterino / vaginal incluyendo manchado.
- Debilidad generalizada.
- Irritabilidad.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarias)

- Anemia
- Aumento del apetito o pérdida de peso.
- Ansiedad, depresión, cambios de humor.
- Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (que controla las funciones corporales inconscientes, por ejemplo, la transpiración) o atención perturbada.
- Ojos secos.
- Zumbido en los oídos.
- Palpitaciones.
- Presión arterial baja.
- Dificultad para respirar.
- Diarrea, estreñimiento, malestar abdominal, gases, vómitos, inflamación del estómago y los intestinos, inflamación de las encías (gingivitis).

Piel seca, picazón severa de todo el cuerpo, uñas quebradizas, dermatitis, sensibilidad a la luz o problemas con la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, crecimiento de vello de tipo masculino (hirsutismo), caspa, crecimiento anormal del vello.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Dolores en sus huesos, dolor de espalda, espasmos musculares, dolores y / o sensación de pesadez en sus brazos y manos o piernas y pies.
- Infección del tracto urinario.
- Infección vaginal por candida, sequedad del área genital, flujo vaginal, dolor pélvico, inflamación atrófica de los genitales con secreción (vulvovaginitis atrófica), sofocos o un bulto o bultos en el seno.
- Hinchazón debido a la retención de líquidos.
- Efectos adversos adicionales en adolescentes (de 12 a 18 años): pérdida de densidad ósea.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si nota cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos secundarios serios, con qué frecuencia suceden y qué hacer con ellos				
Síntoma / Efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Dejar de tomar drogas y buscar tratamiento médico de emergencia
		Sólo si es grave	Todos los casos	
Común	Dolor abdominal o náusea		X	
	Sangrado vaginal inesperado		X	
Poco común	Estado de ánimo triste persistente		X	
	Bulto en el pecho		X	
	Vómito		X	
Raro	Dolor o hinchazón en la pierna			X
	Hinchazón inusual de las extremidades			X

Esta no es una lista completa de los efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado mientras toma ABL Alondra®, comuníquese con su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema local de Farmacovigilancia Local de medicamentos. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 y la información para prescribir Versión 3.1 de 23 de agosto de 2021 allegado mediante radicado 20211253918.

3.1.9.4 IZINOVA®

Expediente : 20100166
Radicado : 20211287704
Fecha : 20/12/2021
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

Composición:

Cada frasco por 176 mL contiene Sulfato de Sodio Anhidro 17,51000 g, Sulfato de Potasio 3,13000 g, Sulfato de Magnesio Heptahidratado 3,27600 g.

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos

Contraindicaciones

Contraindicaciones: o obstrucción gastrointestinal o perforación intestinal o retención gástrica o íleo o colitis tóxica o megacolon tóxico o alergias conocidas a los componentes del kit. Precauciones y advertencias: anormalidades graves en la química de líquidos y suero: recomendar a todos los pacientes que se hidraten en forma adecuada antes, durante y después del uso del kit de preparación intestinal. Si un paciente sufre vómitos importantes o signos de deshidratación después de tomar el kit de preparación intestinal, se debe considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio posteriores a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y bun). Las perturbaciones de líquidos y electrolitos pueden provocar reacciones adversas graves, entre ellas arritmias, convulsiones y disfunción renal. Los pacientes con anormalidades en los electrolitos deben corregir dichas anormalidades antes de someterse al tratamiento con el kit de preparación intestinal. Además, se debe tener precaución al prescribir el kit de preparación intestinal a pacientes con afecciones, o que toman medicación que aumente el riesgo de perturbaciones de líquidos y electrolitos o que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas de convulsiones, arritmias y disfunción renal. El kit de preparación intestinal puede producir la elevación temporal del ácido úrico. Las fluctuaciones del ácido úrico en pacientes con gota pueden precipitar un ataque agudo de gota. Se debe tener en cuenta una posible elevación del ácido úrico antes de administrar el kit de preparación intestinal a pacientes con gota u otros trastornos del metabolismo del

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ácido úrico. arritmia cardíaca: se han informado casos aislados de arritmias asociadas con el uso de productos laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Se debe prescribir entonces con precaución a pacientes con riesgo aumentado de arritmias (por ejemplo, pacientes con antecedentes de qt prolongado, arritmias no controladas, infarto miocárdico reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía). Se debe considerar la realización de un ecg antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes con riesgo aumentado de arritmias cardíacas graves. Convulsiones: se han informado convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o pérdida del conocimiento asociadas con el uso de productos de preparación intestinal, en pacientes sin antecedentes de convulsiones. Los casos de convulsiones estuvieron asociados con anomalías en los electrolitos (por ejemplo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y baja osmolalidad en suero. Las anomalías neurológicas se resolvieron mediante la corrección de las alteraciones en líquidos y electrolitos. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y/o riesgo aumentado de convulsiones, por ejemplo, pacientes que toman fármacos que reduce el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos), pacientes en proceso de abandonar el consumo de alcohol o benzodiazepinas o pacientes con hiponatremia comprobada o sospechada. Disfunción renal: se debe tener precaución al prescribir este fármaco en pacientes con deterioro de la función renal o pacientes que tomen medicación concomitante que pueda afectar la función renal (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina o medicamentos antiinflamatorios no esteroides). Se debe advertir a estos pacientes sobre la importancia de una hidratación adecuada, y considerar la posibilidad de realizar análisis de laboratorio previo y posterior a la colonoscopia (electrolitos, creatinina y bun). Ulceraciones de la mucosa colónica y colitis isquémica: la administración de productos laxantes osmóticos puede producir ulceraciones aftosas de la mucosa colónica y se han informado casos más graves de colitis isquémica que requirieron hospitalización. El uso simultáneo de laxantes estimulantes puede aumentar esos riesgos. Se deben tener en cuenta las posibles ulceraciones de las mucosas producidas por la preparación intestinal, al interpretar los hallazgos de la colonoscopia en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (ibd) comprobada o sospechada. Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa: si existe sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal, se deben efectuar los estudios de diagnóstico adecuados para descartar esas afecciones antes de administrar la preparación intestinal. Se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis ulcerativa activa grave. Aspiración: se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración del reflejo nauseoso y en pacientes con propensión a la regurgitación o aspiración. Esos pacientes deben estar bajo observación durante la administración de la solución para preparación intestinal. No indicado para ingestión directa: cada frasco se debe diluir con agua hasta alcanzar un volumen final de 16 onzas, y la ingestión de agua adicional recomendada es importante para la tolerancia del paciente. La ingestión directa de la solución sin diluir puede aumentar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones de los electrolitos.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO 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 / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 2 allegado mediante radicado No. 20211287704
- Información para prescribir Versión 2 allegado mediante radicado No. 20211287704

Nueva dosificación

“Información para prescribir”

En la información farmacológica:

Dosis y posología:

Adultos

Se requieren dos frascos de Izinova con el fin de conseguir una limpieza intestinal adecuada. Antes de la administración, el contenido de cada frasco se debe diluir en agua, utilizando el vaso dosificador proporcionado, hasta un volumen total de aproximadamente 0,5 litros, y debe ir seguido de la ingesta de 1 litro adicional de agua o líquido transparente dentro de un periodo de 2 horas.

Los líquidos transparentes autorizados son: agua, té o café (sin leche ni cremas no lácteas), refrescos con gas (carbonatados) o sin gas (no - carbonatados), jugos de fruta licuados sin pulpa (sin colorantes rojos o morados), sopa filtrada para eliminar cualquier sólido.

En total, el volumen de ingesta de líquido requerido para la limpieza del intestino es de aproximadamente 3 litros tomados por vía oral antes del procedimiento. Este medicamento puede tomarse ya sea en dosis fraccionadas (dos días; tomando el primer frasco la noche anterior al procedimiento, y el segundo, a la mañana siguiente), o bien como preparación oral de un solo día según se describe a continuación (ver Forma de administración). El régimen exacto y la tasa de ingestión de Izinova pueden ser determinados por el Médico

En caso de ser posible, según el horario del procedimiento, debe favorecerse el régimen de dosis fraccionada sobre el régimen de un día. El régimen de dosis en un día es un régimen alternativo potencialmente útil.

Forma de administración

REGIMEN DE DOSIS FRACCIONADA (DOS DÍAS)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El día previo al procedimiento:

La tarde anterior al procedimiento (por ejemplo, 6:00 pm), se deben seguir las instrucciones indicadas a continuación:

- Verter el contenido de un frasco de Izinova en el vaso dosificador incluido en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado marcada (es decir, aproximadamente 0,5 litros).
- El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o de un líquido transparente, llenados hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.

El día del procedimiento:

En la mañana del procedimiento (10 a 12 horas después de la dosis de la tarde), se deben repetir las instrucciones de la tarde anterior:

- Se debe verter el contenido del segundo frasco de Izinova en el vaso dosificador incluido en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado marcada (es decir, aproximadamente 0,5 litros).
- El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o de líquido transparente llenados hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.

La ingesta de toda la solución diluida de Izinova y el líquido adicional (agua o líquido transparente) debe completarse:

- En ausencia de anestesia, a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.
- En caso de anestesia, generalmente a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, de acuerdo con las instrucciones del anestesista.

REGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE UN DÍA (régimen de dosificación alternativo para utilizar dependiendo de la necesidad clínica individual del paciente)

La tarde anterior al procedimiento:

A primera hora de la tarde anterior al procedimiento (por ejemplo, 6:00 pm):

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe verter el contenido de un frasco de Izinova en el vaso dosificador proporcionado en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado (aproximadamente 0,5 litros).

- El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o líquido transparente llenos hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.

Aproximadamente 2 horas después del inicio de la primera dosis (por ejemplo, 8:00 pm):

- Se debe verter el contenido del segundo frasco de Izinova en el vaso dosificador proporcionado en el envase y diluido con agua hasta la línea de llenado (aproximadamente 0,5 litros).
- El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales con agua o líquido transparente llenos hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.

La ingesta de toda la solución diluida de Izinova y del líquido adicional (agua o líquido transparente) se debe completar:

- En ausencia de anestesia, a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.
- En caso de anestesia, generalmente a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, de acuerdo con las instrucciones del anestesista.

A continuación del procedimiento

A fin de sustituir el líquido perdido durante la preparación del procedimiento, debe recomendarse a los pacientes que después beban una cantidad suficiente de líquido para mantener una hidratación adecuada.

Restricciones dietéticas

El día previo al procedimiento, se puede consumir un desayuno liviano. A continuación, el paciente solo debe beber líquidos transparentes para el almuerzo, cena y cualquier otra comida hasta la realización del procedimiento. Se deben evitar los líquidos de color rojo y morado, la leche y las bebidas alcohólicas.

Poblaciones especiales

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en términos de seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes durante el desarrollo clínico de Izinova [ver sección 5.1]. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales de uso en esta población como en cualquier población de alto riesgo [ver sección 4.4].

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos suficientes para esta población. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en esta población tal como en el caso de cualquier población de alto riesgo. Izinova no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos suficientes para esta población. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en esta población tal como en el caso de cualquier población de alto riesgo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Izinova en la población pediátrica (es decir, pacientes menores de 18 años de edad) no ha sido establecida. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

“En el inserto:”

Cómo y cuándo tomar este medicamento

Izinova puede tomarse ya sea en un plan de “dos días” como en un plan de “un día”. Su médico decidirá qué plan le corresponde seguir y su frecuencia.

- En ausencia de anestesia, usted debe dejar de beber cualquier líquido a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.
- En caso de anestesia, habitualmente usted debe dejar de beber a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, teniendo en consideración las instrucciones del anestesista.
- Plan de “dos días”

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración se divide entre la tarde anterior al procedimiento y la mañana del día del procedimiento.

El día anterior al procedimiento:

- Comience la primera parte del plan (primer frasco) a primera hora de la tarde (es decir, a más tardar a las 6 p.m.)

El día del procedimiento:

- comience la segunda parte del plan (segundo frasco) a primera hora de la mañana, 10 a 12 horas después de comenzar la primera parte del plan (primer frasco)
- Plan de “Un día”

La administración se inicia y se completa la tarde anterior al procedimiento.

El día anterior al procedimiento:

- Comience la primera parte del plan (primer frasco) a primera hora de la tarde (es decir, a más tardar a las 6 p.m.)
- comience la segunda parte del plan (segundo frasco) aproximadamente 2 horas después de comenzar la primera parte del plan (primer frasco)

Nuevas contraindicaciones

“Información para Prescribir”

Contraindicaciones

Izinova está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones médicas:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Deterioro grave de la salud general, tal como deshidratación grave.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Fases agudas de inflamación del tracto intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- Trastornos abdominales agudos sometidos a cirugía, tal como apendicitis aguda
- Pacientes con probabilidad de presentar o que ya padezcan obstrucción intestinal o estenosis – conocimiento o sospecha de perforación gastrointestinal.
- Alteraciones del vaciado gástrico (por ejemplo, gastroparesia, estasis gástrica)
- Pacientes con probabilidad de presentar o que ya padezcan un Íleo
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Náuseas y vómitos
- Ascitis
- Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73m²)

“En el inserto:”

Usted no debe tomar IZINOVA si:

- Es alérgico al sulfato de sodio, sulfato de magnesio o sulfato de potasio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Sección 6).
- Padece un problema cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva)
- Padece un deterioro grave de su salud general, como por ejemplo deshidratación grave.
- Padece fases agudas de enfermedad inflamatoria intestinal activa (incluyendo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- Padece cualquiera de los siguientes problemas estomacales o intestinales:
 - obstrucción conocida o sospechada del intestino o una estenosis
 - colitis tóxica o megacolon tóxico

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- perforación de la pared del intestino conocida o sospechada
 - parálisis del intestino
 - problemas de vaciado del estómago (tales como gastroparesia, estasis gástrica)
 - Trastornos abdominales agudos sometidos a intervención quirúrgica, tales como apendicitis aguda
 - Náuseas y vómitos
- Padece ascitis
 - Padece un problema renal grave (insuficiencia renal grave)

Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar Izinova.

Nuevas precauciones o advertencias

“Información para Prescribir”

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos electrolíticos y deshidratación:

- Dado el riesgo potencial de trastornos electrolíticos graves, la relación beneficio/riesgo de Izinova debe considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en poblaciones en riesgo. Se debe prestar especial atención al prescribir Izinova a cualquier paciente con respecto a las contraindicaciones conocidas y las precauciones especiales de uso, incluida la importancia de una hidratación adecuada.

- Se debe aconsejar a todos los pacientes que deben hidratarse adecuadamente antes, durante y después del uso de Izinova. Si un paciente experimenta vómitos significativos o signos de deshidratación después de tomar el medicamento, se deben establecer medidas de rehidratación para evitar los riesgos potenciales de complicaciones graves asociadas con alteraciones de líquidos y electrolitos (como convulsiones y arritmia cardíaca). Además, se debe considerar la realización de pruebas de laboratorio previas al procedimiento (electrolitos, creatinina y nitrógeno ureico en sangre). Se debe aconsejar al paciente que beba tanta agua adicional o líquidos transparentes como sea necesario para mantener un nivel de hidratación adecuado.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes en riesgo:

- En pacientes En pacientes frágiles debilitados, pacientes de edad avanzada, aquellos con insuficiencia renal, hepática o cardíaca clínicamente significativa y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización de pruebas de electrolitos y función renal basales y posteriores al tratamiento.
- Los pacientes que presentan deshidratación o pacientes con anomalías electrolíticas deben corregirlas antes de la administración de la preparación de limpieza intestinal. Además, se debe proceder con precaución en pacientes con afecciones, o que están usando medicamentos, que aumentan el riesgo de alteraciones de líquidos y electrolitos (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia) o pueden aumentar el riesgo de complicaciones potenciales. En este caso, los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.
- Existe un riesgo teórico de que pueda producirse la prolongación del intervalo QT como resultado del desequilibrio electrolítico.

Usar con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo del vómito y pacientes propensos a la regurgitación o aspiración. Estos pacientes deben ser observados durante la administración de la preparación de limpieza intestinal.
- Trastornos de hipomotilidad gastrointestinal o antecedentes de condiciones médicas o cirugía gastrointestinal que predispongan a trastornos de hipomotilidad.

Hiperuricemia:

- Izinova puede ocasionar aumentos temporales leves o moderados del ácido úrico [ver la Sección 4.8]. El potencial de aumento del ácido úrico debe ser considerado antes de la administración de Izinova en los pacientes con antecedentes de manifestación de gota o hiperuricemia (ver la sección 4.8).

Colitis isquémica:

- Los laxantes osmóticos pueden causar úlceras aftosas de la mucosa del colon. Se han notificado casos graves de colitis isquémica que han requerido de hospitalización. En consecuencia, este diagnóstico debe ser considerado en el evento de dolor abdominal, con o sin proctorragia, tras la administración de Izinova.

Información adicional:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Izinova no se debe ingerir de manera directa. La ingestión directa de la solución no diluida puede incrementar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones electrolíticas. Cada frasco debe diluirse en agua y debe tomarse con una cantidad adicional de agua conforme a lo recomendado, con el fin de garantizar la tolerancia del paciente.

- Este medicamento contiene 247,1 mmol (o 5,684 g) de sodio por frasco. Este contenido deberá tenerse en consideración en pacientes con dietas para el control de sodio.

- Este medicamento contiene 35,9 mmol (o 1,405 g) de potasio por frasco. Este contenido deberá tenerse en consideración en pacientes con función renal disminuida o en pacientes con dietas para el control de potasio.

“En el inserto:”

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar a tomar Izinova si:

- Está deshidratado/a (los signos pueden incluir boca seca, sensación de sed, dolor de cabeza, sensación de mareo, micción inferior a lo habitual, fatiga extrema, palpitaciones del corazón y confusión)
- Alguna vez ha tenido niveles anormales de sodio o potasio en la sangre.
- Padece problemas al corazón

Izinova puede afectar el ritmo cardiaco debido a los cambios en los niveles de sales en la sangre.

Su médico puede necesitar realizarle controles durante su tratamiento

- Padece un problema renal
- Padece un problema hepático
- Padece un problema relacionado con el “ácido úrico” (gota o cualquier otro)
- Tiene problemas al tragar
- Padece “refuljo”, condición en que el ácido de su estómago sube hacia el esófago
- Se encuentra físicamente débil o en una condición de salud frágil
- Presenta movilidad reducida en parte o todos sus intestinos (hipomotilidad).
- Tiene antecedentes de condiciones médicas o cirugía gastrointestinal que predisponga a alteraciones de hipomotilidad.

Si usted se encuentra débil o es un adulto de edad avanzada (65 años de edad o mayor), padece un problema renal, hepático o cardiaco grave o tiene riesgo de cambios en los

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



niveles de sales de su organismo (desequilibrios electrolíticos), su médico puede decidir realizar un seguimiento específico antes y después del procedimiento. Además, usted debe prestar especial atención a las recomendaciones que se entregan en esta sección del prospecto, así como también en la sección “Uso de otros medicamentos con Izinova” y “Cómo tomar Izinova”.

En caso de que usted padezca de vómitos significativos o si experimenta síntomas de deshidratación (por ejemplo, boca seca, sensación de sed) tras tomar este medicamento, contacte a su médico, quien debe establecer medidas de rehidratación.

Si padece dolor abdominal intenso o persistente, y/o sangrado del ano a continuación del tratamiento con IZINOVA®, consulte con su médico. IZINOVA®, en efecto, se ha asociado con raros casos de inflamación intestinal (colitis)

Si alguno de los casos indicados anteriormente aplican a su situación (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar Izinova

Experimentará frecuentes movimientos intestinales tras la administración de este medicamento. Esto es normal y demuestra que el medicamento está funcionando. Asegúrese de permanecer cerca de un baño hasta que el efecto del medicamento haya desaparecido.

Debe seguir con precisión las instrucciones de uso de Izinova y beber tanta agua o líquidos transparentes como requiera para prevenir su deshidratación.

Niños y adolescentes: Izinova no está indicado para pacientes menores de 18 años de edad. Por el momento, su seguridad y eficacia no ha sido establecida en esta población.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

“Información para prescribir”

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**En la información farmacológica:
Dosis y posología:**

Adultos

Se requieren dos frascos de Izinova con el fin de conseguir una limpieza intestinal adecuada. Antes de la administración, el contenido de cada frasco se debe diluir en agua, utilizando el vaso dosificador proporcionado, hasta un volumen total de aproximadamente 0,5 litros, y debe ir seguido de la ingesta de 1 litro adicional de agua o líquido transparente dentro de un periodo de 2 horas.

Los líquidos transparentes autorizados son: agua, té o café (sin leche ni cremas no lácteas), refrescos con gas (carbonatados) o sin gas (no - carbonatados), jugos de fruta licuados sin pulpa (sin colorantes rojos o morados), sopa filtrada para eliminar cualquier sólido.

En total, el volumen de ingesta de líquido requerido para la limpieza del intestino es de aproximadamente 3 litros tomados por vía oral antes del procedimiento. Este medicamento puede tomarse ya sea en dosis fraccionadas (dos días; tomando el primer frasco la noche anterior al procedimiento, y el segundo, a la mañana siguiente), o bien como preparación oral de un solo día según se describe a continuación (ver Forma de administración). El régimen exacto y la tasa de ingestión de Izinova pueden ser determinados por el Médico

En caso de ser posible, según el horario del procedimiento, debe favorecerse el régimen de dosis fraccionada sobre el régimen de un día. El régimen de dosis en un día es un régimen alternativo potencialmente útil.

Forma de administración

REGIMEN DE DOSIS FRACCIONADA (DOS DÍAS)

El día previo al procedimiento:

La tarde anterior al procedimiento (por ejemplo, 6:00 pm), se deben seguir las instrucciones indicadas a continuación:

- **Verter el contenido de un frasco de Izinova en el vaso dosificador incluido en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado marcada (es decir, aproximadamente 0,5 litros).**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o de un líquido transparente, llenados hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.**

El día del procedimiento:

En la mañana del procedimiento (10 a 12 horas después de la dosis de la tarde), se deben repetir las instrucciones de la tarde anterior:

- **Se debe verter el contenido del segundo frasco de Izinova en el vaso dosificador incluido en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado marcada (es decir, aproximadamente 0,5 litros).**
- **El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o de líquido transparente llenados hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.**

La ingesta de toda la solución diluida de Izinova y el líquido adicional (agua o líquido transparente) debe completarse:

- **En ausencia de anestesia, a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.**
- **En caso de anestesia, generalmente a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, de acuerdo con las instrucciones del anestesista.**

REGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE UN DÍA (régimen de dosificación alternativo para utilizar dependiendo de la necesidad clínica individual del paciente)

La tarde anterior al procedimiento:

A primera hora de la tarde anterior al procedimiento (por ejemplo, 6:00 pm):

Se debe verter el contenido de un frasco de Izinova en el vaso dosificador proporcionado en el envase y se debe diluir con agua hasta la línea de llenado (aproximadamente 0,5 litros).

- **El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales de agua o líquido transparente llenos hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aproximadamente 2 horas después del inicio de la primera dosis (por ejemplo, 8:00 pm):

- Se debe verter el contenido del segundo frasco de Izinova en el vaso dosificador proporcionado en el envase y diluido con agua hasta la línea de llenado (aproximadamente 0,5 litros).
- El paciente debe beber esta solución diluida seguida de dos vasos adicionales con agua o líquido transparente llenos hasta la línea marcada (es decir, aproximadamente 1 litro) en el transcurso de las dos horas siguientes.

La ingesta de toda la solución diluida de Izinova y del líquido adicional (agua o líquido transparente) se debe completar:

- En ausencia de anestesia, a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.
- En caso de anestesia, generalmente a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, de acuerdo con las instrucciones del anestesista.

A continuación del procedimiento

A fin de sustituir el líquido perdido durante la preparación del procedimiento, debe recomendarse a los pacientes que después beban una cantidad suficiente de líquido para mantener una hidratación adecuada.

Restricciones dietéticas

El día previo al procedimiento, se puede consumir un desayuno liviano. A continuación, el paciente solo debe beber líquidos transparentes para el almuerzo, cena y cualquier otra comida hasta la realización del procedimiento. Se deben evitar los líquidos de color rojo y morado, la leche y las bebidas alcohólicas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en términos de seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes durante el desarrollo clínico de Izinova [ver sección 5.1]. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales de uso en esta población como en cualquier población de alto riesgo [ver sección 4.4].

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos suficientes para esta población. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en esta población tal como en el caso de cualquier población de alto riesgo. Izinova no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos suficientes para esta población. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en esta población tal como en el caso de cualquier población de alto riesgo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Izinova en la población pediátrica (es decir, pacientes menores de 18 años de edad) no ha sido establecida. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

“En el inserto:”

Cómo y cuándo tomar este medicamento

Izinova puede tomarse ya sea en un plan de “dos días” como en un plan de “un día”. Su médico decidirá qué plan le corresponde seguir y su frecuencia.

- **En ausencia de anestesia, usted debe dejar de beber cualquier líquido a lo menos una hora antes del inicio del procedimiento.**
- **En caso de anestesia, habitualmente usted debe dejar de beber a lo menos 2 horas antes del inicio del procedimiento, teniendo en consideración las instrucciones del anestesista.**
- **Plan de “dos días”**

La administración se divide entre la tarde anterior al procedimiento y la mañana del día del procedimiento.

El día anterior al procedimiento:

- **Comience la primera parte del plan (primer frasco) a primera hora de la tarde (es decir, a más tardar a las 6 p.m.)**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El día del procedimiento:

- **comience la segunda parte del plan (segundo frasco) a primera hora de la mañana,
10 a 12 horas después de comenzar la primera parte del plan (primer frasco)**
- **Plan de “Un día”**

La administración se inicia y se completa la tarde anterior al procedimiento.

El día anterior al procedimiento:

- **Comience la primera parte del plan (primer frasco) a primera hora de la tarde (es decir, a más tardar a las 6 p.m.)**
- **comience la segunda parte del plan (segundo frasco) aproximadamente 2 horas después de comenzar la primera parte del plan (primer frasco)**

Nuevas contraindicaciones

“Información para Prescribir”

Contraindicaciones

Izinova está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones médicas:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1**
- **Insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Deterioro grave de la salud general, tal como deshidratación grave.**
- **Fases agudas de inflamación del tracto intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa**
- **Trastornos abdominales agudos sometidos a cirugía, tal como apendicitis aguda**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Pacientes con probabilidad de presentar o que ya padezcan obstrucción intestinal o estenosis – conocimiento o sospecha de perforación gastrointestinal.**
- **Alteraciones del vaciado gástrico (por ejemplo, gastroparesia, estasis gástrica)**
- **Pacientes con probabilidad de presentar o que ya padezcan un Íleo**
- **Colitis tóxica o megacolon tóxico**
- **Náuseas y vómitos**
- **Ascitis**
- **Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73m²)**

“En el inserto:”

Usted no debe tomar Izinova si:

- **Es alérgico al sulfato de sodio, sulfato de magnesio o sulfato de potasio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Sección 6).**
- **Padece un problema cardiaco (insuficiencia cardiaca congestiva)**
- **Padece un deterioro grave de su salud general, como por ejemplo deshidratación grave.**
- **Padece fases agudas de enfermedad inflamatoria intestinal activa (incluyendo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)**
- **Padece cualquiera de los siguientes problemas estomacales o intestinales:**
 - **obstrucción conocida o sospechada del intestino o una estenosis**
 - **colitis tóxica o megacolon tóxico**
 - **perforación de la pared del intestino conocida o sospechada**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- parálisis del intestino
 - problemas de vaciado del estómago (tales como gastroparesia, estasis gástrica)
 - Trastornos abdominales agudos sometidos a intervención quirúrgica, tales como apendicitis aguda
 - Náuseas y vómitos
- Padece ascitis
 - Padece un problema renal grave (insuficiencia renal grave)

Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar Izinova.

Nuevas precauciones o advertencias

“Información para Prescribir”

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos electrolíticos y deshidratación:

- Dado el riesgo potencial de trastornos electrolíticos graves, la relación beneficio/riesgo de Izinova debe considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en poblaciones en riesgo. Se debe prestar especial atención al prescribir Izinova a cualquier paciente con respecto a las contraindicaciones conocidas y las precauciones especiales de uso, incluida la importancia de una hidratación adecuada.
- Se debe aconsejar a todos los pacientes que deben hidratarse adecuadamente antes, durante y después del uso de Izinova. Si un paciente experimenta vómitos significativos o signos de deshidratación después de tomar el medicamento, se deben establecer medidas de rehidratación para evitar los riesgos potenciales de complicaciones graves asociadas con alteraciones de líquidos y electrolitos (como convulsiones y arritmia cardíaca). Además, se debe considerar la realización de pruebas de laboratorio previas al procedimiento (electrolitos, creatinina y nitrógeno ureico en sangre). Se debe aconsejar al paciente que beba tanta agua adicional o líquidos transparentes como sea necesario para mantener un nivel de hidratación adecuado.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes en riesgo:

- En pacientes En pacientes frágiles debilitados, pacientes de edad avanzada, aquellos con insuficiencia renal, hepática o cardíaca clínicamente significativa y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización de pruebas de electrolitos y función renal basales y posteriores al tratamiento.

- Los pacientes que presentan deshidratación o pacientes con anomalías electrolíticas deben corregirlas antes de la administración de la preparación de limpieza intestinal. Además, se debe proceder con precaución en pacientes con afecciones, o que están usando medicamentos, que aumentan el riesgo de alteraciones de líquidos y electrolitos (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia) o pueden aumentar el riesgo de complicaciones potenciales. En este caso, los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

- Existe un riesgo teórico de que pueda producirse la prolongación del intervalo QT como resultado del desequilibrio electrolítico.

Usar con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo del vómito y pacientes propensos a la regurgitación o aspiración. Estos pacientes deben ser observados durante la administración de la preparación de limpieza intestinal.

- Trastornos de hipomotilidad gastrointestinal o antecedentes de condiciones médicas o cirugía gastrointestinal que predispongan a trastornos de hipomotilidad.

Hiperuricemia:

- Izinova puede ocasionar aumentos temporales leves o moderados del ácido úrico [ver la Sección 4.8]. El potencial de aumento del ácido úrico debe ser considerado antes de la administración de Izinova en los pacientes con antecedentes de manifestación de gota o hiperuricemia (ver la sección 4.8).

Colitis isquémica:

- Los laxantes osmóticos pueden causar úlceras aftosas de la mucosa del colon. Se han notificado casos graves de colitis isquémica que han requerido de hospitalización. En consecuencia, este diagnóstico debe ser considerado en el evento de dolor abdominal, con o sin proctorragia, tras la administración de Izinova.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Información adicional:

- Izinova no se debe ingerir de manera directa. La ingestión directa de la solución no diluida puede incrementar el riesgo de náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones electrolíticas. Cada frasco debe diluirse en agua y debe tomarse con una cantidad adicional de agua conforme a lo recomendado, con el fin de garantizar la tolerancia del paciente.

- Este medicamento contiene 247,1 mmol (o 5,684 g) de sodio por frasco. Este contenido deberá tenerse en consideración en pacientes con dietas para el control de sodio.

- Este medicamento contiene 35,9 mmol (o 1,405 g) de potasio por frasco. Este contenido deberá tenerse en consideración en pacientes con función renal disminuida o en pacientes con dietas para el control de potasio.

“En el inserto:”

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de comenzar a tomar Izinova si:

- Está deshidratado/a (los signos pueden incluir boca seca, sensación de sed, dolor de cabeza, sensación de mareo, micción inferior a lo habitual, fatiga extrema, palpitaciones del corazón y confusión)

- Alguna vez ha tenido niveles anormales de sodio o potasio en la sangre.

- Padece problemas al corazón

Izinova puede afectar el ritmo cardíaco debido a los cambios en los niveles de sales en la sangre.

Su médico puede necesitar realizarle controles durante su tratamiento

- Padece un problema renal
- Padece un problema hepático
- Padece un problema relacionado con el “ácido úrico” (gota o cualquier otro)
- Tiene problemas al tragar
- Padece “refuljo”, condición en que el ácido de su estómago sube hacia el esófago
- Se encuentra físicamente débil o en una condición de salud frágil
- Presenta movilidad reducida en parte o todos sus intestinos (hipomotilidad).
- Tiene antecedentes de condiciones médicas o cirugía gastrointestinal que predisponga a alteraciones de hipomotilidad.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Si usted se encuentra débil o es un adulto de edad avanzada (65 años de edad o mayor), padece un problema renal, hepático o cardíaco grave o tiene riesgo de cambios en los niveles de sales de su organismo (desequilibrios electrolíticos), su médico puede decidir realizar un seguimiento específico antes y después del procedimiento. Además, usted debe prestar especial atención a las recomendaciones que se entregan en esta sección del prospecto, así como también en la sección “Uso de otros medicamentos con Izinova” y “Cómo tomar Izinova”.

En caso de que usted padezca de vómitos significativos o si experimenta síntomas de deshidratación (por ejemplo, boca seca, sensación de sed) tras tomar este medicamento, contacte a su médico, quien debe establecer medidas de rehidratación.

Si padece dolor abdominal intenso o persistente, y/o sangrado del ano a continuación del tratamiento con IZINOVA®, consulte con su médico. IZINOVA®, en efecto, se ha asociado con raros casos de inflamación intestinal (colitis)

Si alguno de los casos indicados anteriormente aplican a su situación (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar Izinova

Experimentará frecuentes movimientos intestinales tras la administración de este medicamento. Esto es normal y demuestra que el medicamento está funcionando. Asegúrese de permanecer cerca de un baño hasta que el efecto del medicamento haya desaparecido.

Debe seguir con precisión las instrucciones de uso de Izinova y beber tanta agua o líquidos transparentes como requiera para prevenir su deshidratación.

Niños y adolescentes: Izinova no está indicado para pacientes menores de 18 años de edad. Por el momento, su seguridad y eficacia no ha sido establecida en esta población.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2 y la información para prescribir prescribir Versión 2 allegados mediante radicado No. 20211287704.

**3.1.9.5 ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25 MG
ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 100MG
ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 MG
ISENTRESS® 600 MG TABLETAS
ISENTRESS® 400 MG**

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Expediente : 20060995 / 20060996 / 20082552 / 20152990 / 19988423
Radicado : 20211291598 / 20211291660 / 20211291674 / 20211291681 / 20211291591
Fecha : 22/12/2021
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS

Composición:

- Cada tableta masticable contiene 25mg de raltegravir
- Cada tableta masticable contiene 100mg de raltegravir
- Cada sachet contiene raltegravir 100,00000 mg
- Cada tableta recubierta contiene raltegravir potasico 651,6 mg equivalente a raltegravir 600mg
- Cada tableta recubierta contiene raltegravir potasico (434,4 mg) equivalente a raltegravir 400mg

Forma farmacéutica:

- tableta masticable
- tableta masticable
- Gránulos
- Tableta recubierta
- Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (vih-1).

Contraindicaciones

Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. Caracterizadas como rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos y síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado deben ser monitoreadas y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la interrupción del tratamiento de isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una amenaza contra la vida.

Nuevas precauciones o advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de stevens johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones farmacológicas:

Antiácidos

La coadministración de isentress® 400mg con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de isentress® 400mg con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La administración conjunta de isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio / magnesio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta.

Atazanavir

La administración conjunta de isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir produjo un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración conjunta

Tipranavir / ritonavir

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración conjunta de isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir / ritonavir podría provocar una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta no es recomendado

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente isentress® 400mg con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (ugt) 1a1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir.

Los inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p. Ej., rifampicina) no se han estudiado con isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían provocar una disminución del nivel plasmático mínimo de raltegravir, por lo tanto, la administración conjunta con isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no es recomendado.

Síndrome de reconstitución inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de graves) también se han reportado en la configuración de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Embarazo

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (a dosis máximas de 1000 mg/kg/día) y ratas (a dosis máximas de 600 mg/kg/día). Las dosis máximas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales ni esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se apreciaron aumentos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones de 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o pesos fetales.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración media materna tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

Registro antirretroviral del embarazo

Datos de registro antirretroviral en el embarazo (apr por sus siglas en inglés): en base a los informes prospectivos de la apr sobre 550 exposiciones a raltegravir durante el embarazo resultante en nacimientos vivos (incluyendo más de 300 exposiciones en el primer trimestre), no hay diferencia entre el riesgo general de defectos al nacimiento por el uso de raltegravir comparado con la tasa de defectos general al nacimiento de 2,7% en estados unidos, tomado como referencia la población incluida en el programa de defectos congénitos metropolitano de atlanta (macdp por sus siglas en ingles).

Se puede considerar el uso durante el embarazo de isentress 400 mg dos veces al día, si se considera clínicamente necesario. Datos de post-marketing existentes sugieren que la tolerabilidad y la seguridad de isentress 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con las observadas en otras poblaciones.

No hay datos sobre el uso de isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas

Uso pediátrico

La seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de isentress® dos veces al día fue evaluado en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con vih-1 denominado impaact p1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos

La seguridad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético de isentress también se estudiaron en 42 recién nacidos a término expuestos al vih-1 (?37 semanas de edad gestacional y ?2000 g), que recibieron 2 dosis únicas de isentress gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de isentress durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en impaact p1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



generalmente similar a los observados en sujetos mayores tratados con isentress. Ver iii. Dosis y administración para recomendaciones de dosificación para neonatos.

Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelado y la simulación de farmacocinética de la población respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

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 112020 revisado en Septiembre 2021 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión 112020 revisada en Septiembre 2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

ISENTRESS® se debe administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones:

- tableta recubierta de 600 mg para uso una vez al día
- tableta recubierta de 400 mg para uso dos veces al día
- tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día
- gránulos para suspensión oral (sobres de uso único de 100 mg) para usar como se describe en las Tablas 1 y 2.

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día y no sustituya la tableta masticable o los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg o de 600 mg.

La dosis máxima de la tableta masticable es de 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima de la suspensión oral es de 100 mg dos veces al día.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de ISENTRESS® es como sigue:

Adultos:

Recomendaciones de dosis para ISENTRESS® en Pacientes Adultos	
Población	Dosis Recomendada
Pacientes sin experiencia previa al tratamiento o pacientes con supresión virológica con un régimen inicial de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día.	* 1.200 mg (2 x 600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día
Pacientes con experiencia previa al tratamiento	400 mg dos veces al día
* No sustituir la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1.200 mg una vez al día.	

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de Dosis para ISENTRESS® en Pacientes Pediátricos	
Población	Dosis Recomendada
Si el peso es de al menos 40 Kg, y ya sean - pacientes sin experiencia previa al tratamiento, o - pacientes con supresión virológica con un régimen inicial de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día	* 1.200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día, ó 300 mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25 Kg, y es capaz de tragar la tableta	400 mg dos veces al día ó Dosis ponderal de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3 Kg a menos de 25 Kg	Dosis ponderal dos veces al día de la suspensión oral o las tabletas masticables, como se especifica en la Tabla 2
Desde el nacimiento hasta las 4 semanas (28 días) con peso de al menos 2 Kg†	Dosis ponderal una vez al día o dos veces al día de suspensión oral, como se especifica en la Tabla 3
* No sustituir la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1.200 mg una vez al día. † Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos prematuros.	

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Tablet Masticables de ISENTRESS® para pacientes pediátricos con un peso de al menos 25 Kg

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso Corporal (Kg)	Dosis	Número de Tabletas Masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg [‡] dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis ponderal para las tabletas masticables se basa en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
‡La tableta masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables de ISENTRESS® en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso de 3 Kg a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser Administrada	Número de Tabletas Masticables
3 a menos de 4	2,5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14*	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20*	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosificación ponderal para la tableta masticable y la suspensión oral se basa en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día
+Para un peso entre 11 y 20 Kg se puede usar cualquier presentación.
Nota: Las Tabletas masticables están disponibles como tabletas de 25 mg y de 100 mg.
‡ La tableta masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales.

Tabla 3. Dosis recomendada para Suspensión Oral de ISENTRESS® en neonatos de término (Recién nacidos a 4 semanas [28 días] de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS® 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del bebé se debe administrar entre las 24-48 horas después del nacimiento.



Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta la semana 1– Dosificación una vez al día*	
2 a menos de 3	0,4 mL (4 mg) una vez al día
3 a menos de 4	0,5 mL (5 mg) una vez al día
4 a menos de 5	0,7 mL (7 mg) una vez al día
1 a 4 semanas– Dosificación dos veces al día†	
2 a menos de 3	0,8 mL (8 mg) dos veces al día
3 a menos de 4	1 mL (10 mg) dos veces al día
4 a menos de 5	1,5 mL (15 mg) dos veces al día
* Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis.	
† Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.	

Cada sobre de uso único para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10 mL de agua para una concentración final de 10 mg/mL. La suspensión se debe administrar dentro de los 30 minutos siguientes de la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad Graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y fatales en pacientes que tomaron ISENTRESS® concomitantemente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad y que se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar ISENTRESS® y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o en articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe monitorear el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y se debe iniciar tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con ISENTRESS® u otros agentes sospechosos después de la aparición de erupción grave puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos de aluminio y magnesio dio como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de raltegravir. La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos de aluminio y/o magnesio no está recomendada. (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen carbonato de calcio y aluminio / magnesio dio como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea. (Ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Atazanavir

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Tipranavir / ritonavir

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ ritonavir podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción en las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Los inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, rifampicina) no se han estudiado con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, la administración simultánea con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo reportado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

EMBARAZO

Registro de Antirretrovirales en el Embarazo

Para monitorear los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS®, se ha establecido un Registro Internacional de Antirretrovirales en el Embarazo. Se anima a los médicos a registrar a las pacientes vía correo electrónico a SM_APR@APRegistry.com o vía fax al +1-910-256-0637 (en los Estados Unidos y en Canadá, llame al 1-800-258-4263).

Resumen del Riesgo

Información prospectiva disponible de ~2700 exposiciones a 400 mg de raltegravir dos veces al día durante el embarazo (incluyendo ~1000 exposiciones en el primer trimestre) no mostró diferencia en las tasas de aborto espontáneo, muerte fetal/mortinatos o defectos congénitos (incluyendo defectos del tubo neural) en comparación con tasas de fondo en la población general (ver Información en Humanos).

En estudios de reproducción en animales en ratas y conejos, no se observó evidencia de desenlaces adversos sobre el desarrollo con la administración oral de raltegravir durante la organogénesis a dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 1.200 mg (ver Información en Animales).

Información en Humanos

Están disponibles reportes prospectivos de 1.166 exposiciones a raltegravir durante el embarazo que resultaron en 1.096 nacidos vivos del registro de antirretrovirales en el embarazo (APR, por sus siglas en inglés) (870 reportes), estudios clínicos e información posterior a la comercialización. Estos reportes incluyen 586 exposiciones en el primer trimestre (386 exposiciones en el periodo periconcepcional). En general, las tasas de aborto espontáneo y muerte fetal/mortinatos después de la exposición a raltegravir fueron 3,5% (95% CI: 2,5% a 4,7%) y 1,0% (95% CI: 0,5% a 1,7%), respectivamente. Las tasas de antecedentes de aborto espontáneo y muerte fetal/mortinatos en la población general de Estados Unidos son 15-20% y de ~3%, respectivamente. La tasa de defectos congénitos fue de 2,3% (95% CI: 1,2% a 4,0%) después de exposición en el primer trimestre a raltegravir y 4,2% (95% CI: 2,7% a 6,2%) después de exposición a raltegravir en el segundo

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



o tercer trimestres. La tasa de antecedentes de defectos congénitos es de 2,7% en la población de referencia de Estados Unidos del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta (MACDP por sus siglas en inglés, Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program).

Se ha reportado información prospectiva adicional de dos cohortes europeos, incluyendo 1.578 exposiciones a raltegravir durante el embarazo (440 exposiciones en el periodo periconcepcional). No hubo un incremento en la tasa de defectos congénitos en comparación con la tasa de antecedentes de 2,5% en la población de la Unión Europea según lo reportado por la red europea de registros basados en la población.

Al combinar toda la información prospectiva, la tasa de defectos del tubo neural después de la exposición a raltegravir no incrementó en comparación con la tasa de antecedentes en la población general (no hubo reportes de defectos del tubo neural entre nacidos vivos después de ~800 exposiciones a raltegravir en el periodo periconcepcional). La tasa mundial estimada de defectos del tubo neural es de 0,09%-0,16%.

400mg de ISENTRESS® dos veces al día puede ser utilizado durante el embarazo, si es clínicamente necesario. La información posterior a la comercialización existente sugiere que la tolerabilidad y seguridad de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con lo observado en otras poblaciones.

Existe información limitada sobre el uso de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas.

Información en Animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (con dosis de hasta 1.000 mg/kg/día) y ratas (con dosis de hasta 600 mg/kg/día). Las dosis más altas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales o esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se observaron incrementos relacionados con el tratamiento en comparación con los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas con 600 mg/kg/día (exposiciones de 4,4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o en los pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



una dosis materna de 1.000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración materna promedio tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

USO PEDIÁTRICO

Se evaluó la seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS® dos veces al día en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con VIH-1 denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos (Ver sección XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver sección III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para las recomendaciones de dosificación para niños de 4 semanas de edad y mayores.

También se estudió el perfil de seguridad, tolerabilidad y farmacocinético de ISENTRESS® en 42 recién nacidos a término expuestos al VIH-1 (≥ 37 semanas de edad gestacional y ≥ 2000 g), que recibieron ya sea 2 dosis únicas de ISENTRESS® Gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y en el Día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de ISENTRESS® durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en IMPAACT P1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue generalmente similar a lo observado en sujetos mayores tratados con ISENTRESS®. (Ver XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación en neonatos.

ISENTRESS® 1.200 mg (2 X 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelado poblacional de farmacocinética y de simulación respaldan el uso de 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesan al menos 40 kg.

Nuevas Reacciones Adversas

EN ADULTOS

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES CON EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS® en pacientes con experiencia previa al tratamiento se basa en la información de seguridad agrupada de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019 reportados usando la dosis recomendada de 400 mg de

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ISENTRESS® dos veces al día en combinación con una terapia de base optimizada (OBT, por sus siglas en inglés para optimized background therapy) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1.051 pacientes-años en el grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + OBT (seguimiento promedio de 118,7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (seguimiento promedio de 71,0 semanas) en el análisis agrupado correspondiente a los estudios P018 y P019, las experiencias clínicas adversas informadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientemente de la causalidad fueron: diarrea en el 26,6% y 24,9%, náusea en el 13,6% y 16,0%, cefalea en el 12,1% y 13,5%, nasofaringitis en el 14,3% y 8,9%, fatiga en el 12,1% y 5,9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15,8% y 10,1%, bronquitis en el 12,1% y 6,8%, pirexia en el 9,7% y 13,9%, vómito en el 8,9% y 11,0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis agrupado, los índices de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y en el laboratorio) fueron del 4,5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + OBT y del 5,5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Experiencias Adversas relacionadas con el Medicamento

Las experiencias adversas clínicas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o placebo solos o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento†

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Seguimiento Promedio (semanas) 118,7 %	Seguimiento Promedio (semanas) 71,0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1,5	2,1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2,2	0,4
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable o muy probablemente relacionadas con el fármaco ‡N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento que se produjeron en menos del 2% de los pacientes con experiencia previa al tratamiento (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a grave se listan a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Trastornos Cardiacos

Poco común: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco común: vértigo

Trastornos Oculares

Poco común: deterioro de la visual

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, náusea.

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración

Comunes: astenia, fatiga

Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco común: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmune

Poco común: hipersensibilidad al fármaco

Infecciones e Infestaciones

Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones

Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos del Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos del Sistema Nervioso

Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas

Poco común: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco común: epistaxis

Trastornos en la piel y el Tejido Subcutáneo

Poco comunes: lipodistrofia adquirida, erupción, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, xeroderma, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital,

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



sobredosis accidental.

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES SIN EXPERIENCIA PREVIA AL TRATAMIENTO

La seguridad de ISENTRESS® se evaluó en sujetos infectados con VIH sin experiencia previa al tratamiento, en dos estudios Fase III: STARTMRK (Protocolo 021) que evaluó 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día vs efavirenz, ambos en combinación con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato y ONCEMRK (Protocolo 292) que evaluó 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día versus 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato .

STARTMRK (Protocolo 021; 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día)

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS® en pacientes sin experiencia previa al tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de pacientes sin experiencia previa a tratamiento, con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir disoproxil fumarato 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato fue de 1.104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato fue de 1.036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con experiencias adversas clínicas y con experiencias adversas relacionadas al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores nominales de p (0,325 y <0,001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron de 5,0% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato y de 10,0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

Para los pacientes del grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y el grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, las experiencias adversas clínicas reportadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Sujetos con las Experiencias Adversas Reportadas con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades* e Independientemente de la Causalidad que se Produjeron en Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clase de Órgano y Sistema, Experiencias Adversas	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (n = 281) [†] %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (n = 282) [†] %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25,6	27,0
Náusea	16,7	14,5
Vómito	8,2	10,6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9,3	13,5
Pirexia	15,7	13,8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11,7	13,5
Nasofaringitis	26,7	22,3
Infección respiratoria del tracto superior	21,4	20,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8,5	11,7
Dolor de espalda	12,1	9,9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16,4	38,3
Cefalea	26,0	28,4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8,2	13,1
Ansiedad	8,9	11,0
Depresión	10,3	11,7
Insomnio	15,7	14,9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16,7	12,1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	7,8	13,8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Grave (incapacidad para trabajar o realizar las actividades usuales).		
[†] n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos del SNC

En los pacientes sin experiencia previa al tratamiento (P021), se reportaron experiencias adversas del sistema Nervioso Central (SNC), medidas por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas en el SNC (descritas a continuación), con significativamente menos frecuencia en el grupo que recibió ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, $p < 0,001$, $< 0,001$ y $< 0,001$ para eventos acumulados a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas del SNC en el grupo que recibió ISENTRESS® fue de 20,3% comparado con 52,1% del grupo que recibió efavirenz en la Semana 8, y 26,3% comparado con 58,5% en la Semana 48 y 28,8%

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



comparado con 60,6% en la Semana 96. Las experiencias adversas del SNC para este análisis fueron mareo, insomnio, deterioro de la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideación suicida, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio consumado y depresión mayor.

Experiencias Adversas Relacionadas al medicamento

Las reacciones adversas clínicas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o efavirenz solos o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin experiencia previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que Ocurrieron en $\geq 2\%$ de Pacientes Adultos sin Experiencia Previa a Tratamiento† en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1,1	2,8
Náusea	2,8	3,5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1,8	2,8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareo	1,8	6,4
Cefalea	3,9	5,0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3,6	3,9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	0,0	2,8
Erupción Máculo-papular	0,0	2,5
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable, o muy probablemente relacionadas con el fármaco		
†N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin experiencia previa a tratamiento (n=281) que recibieron

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato y de intensidad moderada a grave, se listan a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Poco comunes: dolor en ganglio linfático, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, dolor abdominal

Poco comunes: vómito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal

Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de Administración

Comunes: fatiga, astenia

Poco común: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares

Poco común: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmune

Poco común: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e Infestaciones

Poco comunes: herpes zóster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en ganglio linfático

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso

Común: mareo

Poco comunes: hipersomnias, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco comunes: ansiedad, trastorno mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios
Común: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco común: disfunción eréctil

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: acné, alopecia, lesión de la piel, lipoatrofia

Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas graves relacionadas con el fármaco en el estudio clínico P021, en pacientes sin experiencia previa al tratamiento que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato: anemia, síndrome de reconstitución inmune, trastorno mental, intento de suicidio, depresión.
ONCEMRK (Protocolo 292; 1.200 mg de ISENTRESS® [2 x 600 mg] una vez al día)

La seguridad de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en 797 pacientes infectados con VIH-1 sin experiencia previa al tratamiento, comparando 531 pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato. El seguimiento total de los pacientes con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día fue de 913,3 pacientes-años y para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día fue de 450,1 pacientes-años.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, y el grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día fue generalmente similar (26,0%, 1,3% versus 26,7%, 2,3%, respectivamente).

Las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron de 0,9% y 0,4% en pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas (> 10% en cualquier grupo de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (16,0% versus 13,9%), náusea (13,6% versus 12,8%),

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



diarrea (13,4% versus 12,8%), infección del tracto respiratorio superior (12,6% versus 10,2%) y nasofaringitis (12,2% versus 9,8%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieran en $\geq 2\%$ de los pacientes, reportadas en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y en los pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día (9,2% versus 15,8%, respectivamente).

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0,2% versus 0,8%, respectivamente).

EXPERIENCIAS ADVERSAS SELECCIONADAS - ADULTOS

En estudios de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día, se observaron diversos tipos de cáncer en pacientes con experiencia previa al tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin experiencia previa al tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de cáncer específicos fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer fue similar en el grupo que recibió ISENTRESS® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anormalidades en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grados 2- 4 en sujetos tratados con ISENTRESS® (ver Tabla 8). Se han reportado miopatía y rabdomiólisis. Usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes que se conoce que causan estas condiciones.

Ocurrió más comúnmente erupción en pacientes con experiencia previa a tratamiento que recibieron regímenes con ISENTRESS® + darunavir comparado con los pacientes que recibieron ISENTRESS® sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS®. Sin embargo, la erupción que fue considerada como relacionada al medicamento ocurrió a tasas similares en los tres grupos. Estas erupciones tuvieron una severidad de leve a moderada y no limitaron la terapia; no hubo ninguna discontinuación del tratamiento debido a la erupción. La erupción ocurrió menos comúnmente en los pacientes sin experiencia previa al

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios Fase III de ISENTRESS®, se permitió reclutar pacientes con coinfección activa crónica (pero no aguda) de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre y cuando sus pruebas basales de función hepática no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En los estudios de pacientes con experiencia al tratamiento BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), 16% de todos los pacientes (114/699) estaban coinfectados; en los estudios de pacientes sin experiencia previa al tratamiento, STARTMRK (Protocolo 021) y ONCEMRK (Protocolo 292), 6% (34/563) y 2,9% (23/797), respectivamente, estaban coinfectados. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

EXPERIENCIAS ADVERSAS PEDIÁTRICAS

2 a 18 Años de edad

ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados con VIH-1, con experiencia previa al tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en el estudio IMPACT P1066 (Ver Sección VIII. USO PEDIÁTRICO). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3, las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ISENTRESS® ha sido también estudiado en 26 niños y bebés de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066 (Ver sección VIII USO PEDIÁTRICO).

En estos 26 niños y bebés, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 48 fueron comparables con lo observado en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 3 relacionada al medicamento que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con ISENTRESS® hasta por 6 semanas desde el nacimiento, y seguidos durante un total de 24 semanas, en IMPAACT P1110 (ver sección VIII USO PEDIÁTRICO) no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y tres experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el medicamento (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía el régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión materno infantil (PMTCT, por las siglas en inglés para prophylaxis of mother to child transmission) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada una, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requirieron una terapia específica). El perfil de seguridad en neonatos fue generalmente similar al observado en pacientes mayores tratados con ISENTRESS®. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

EXPERIENCIA POST-MERCADEO

Se han reportado las siguientes experiencias adversas adicionales en la experiencia post-mercado independientemente de la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares

Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Rabdomiólisis

Trastornos en sistema nervioso

Ataxia cerebelar

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos Psiquiátricos

Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo ideación y comportamientos suicidas

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés para drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Nuevas interacciones

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) in vitro a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar in vivo la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína-P. Con base en estos datos, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína-P (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica realizados utilizando la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, el ABC y las concentraciones valle de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con tenofovir disoproxil fumarato. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam a partir de la administración simultánea fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



raltegravir versus efavirenz. Los resultados de los estudios clínicos realizados para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 4 se pueden extender a 1200 mg de raltegravir una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP).

Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos

La coadministración de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con fármacos que son inductores potentes de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizadoras de fármacos), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con rifampicina u otros inductores potentes de la UGT1A1 (Ver sección V. PRECAUCIONES).

Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

Se desconoce el impacto de los fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como la rifampicina en 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la administración conjunta disminuya los niveles valle de raltegravir en función de la reducción en las concentraciones valle observadas con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en UGT1A1, por lo que no se recomienda la administración conjunta con 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, por lo tanto, otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden usarse con 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La coadministración de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ajustar de la dosis para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

La administración conjunta de atazanavir con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día incrementó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir.

Antiácidos

La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomar un antiácido de aluminio y magnesio dentro de las 6 horas de la administración de ISENTRESS® redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración concomitante de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

Es probable que la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen aluminio / magnesio y carbonato de calcio resulte en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Con base en estos hallazgos, no se recomienda la administración conjunta de antiácidos que contengan aluminio / magnesio y carbonato de calcio con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que incrementan el pH Gástrico

La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo, omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir basados en el incremento en la solubilidad de ISENTRESS® a un pH más alto. En sujetos que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en combinación con inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés para proton pump inhibitors) o bloqueadores H₂ en los Protocolos 018 y 019, se observaron perfiles de seguridad comparables en este subgrupo

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



con relación a sujetos que no recibieron inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con PPIs o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Con base en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden coadministrarse con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. La rifampicina, que es un inductor potente de las enzimas metabolizadoras de fármacos, provocó una disminución en los niveles valle de raltegravir (Ver Subsección de Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos e Inhibidores de UGT1A1 antes mencionadas).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio con la exposición a raltegravir de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (GMR C_{valle} = 0,45, GMR ABC = 0,76). No se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día mostraron que la administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato (un componente de TRUVADATM) aumentó la exposición a raltegravir. TRUVADA™ fue identificado para aumentar la biodisponibilidad de raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración conjunta de TRUVADA™ y 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de interacciones fueron realizados en adultos. Las interacciones farmacológicas se describen con más detalle a continuación en la Tabla 4.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema del Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1,00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0,56 (0,42, 0,73)	0,51 (0,40, 0,65)	0,37 (0,29, 0,48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0,49 (0,33, 0,71)	0,49 (0,35, 0,67)	0,44 (0,34, 0,55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0,78 (0,53, 1,13)	0,70 (0,50, 0,96)	0,43 (0,34, 0,55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0,90 (0,58, 1,40)	0,87 (0,64, 1,18)	0,50 (0,39, 0,65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0,90 (0,58, 1,41)	0,89 (0,64, 1,22)	0,51 (0,40, 0,64)
antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única administrados 12 horas después de raltegravir	1.200 mg en dosis única	19	0,86 (0,65, 1,15)	0,86 (0,73, 1,03)	0,42 (0,34, 0,52)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única administrados con raltegravir	1.200 mg en dosis única	19	0,26 (0,21, 0,32)	0,28 (0,24, 0,32)	0,52 (0,45, 0,61)
	3000 mg dosis única administrados 12 horas después de raltegravir			0,98 (0,81, 1,17)	0,90 (0,80, 1,03)	0,43 (0,36, 0,51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1,53 (1,11, 2,12)	1,72 (1,47, 2,02)	1,95 (1,30, 2,92)
atazanavir	400 mg diarios	1.200 mg en dosis única	14	1,16 (1,01, 1,33)	1,67 (1,34, 2,10)	1,26 (1,08, 1,46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1,24 (0,87, 1,77)	1,41 (1,12, 1,78)	1,77 (1,39, 2,25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1,11 (0,91, 1,36)	1,04 (0,88, 1,22)	0,75 (0,45, 1,23)
antiácido de carbonato de calcio	3.000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0,48 (0,36, 0,63)	0,45 (0,35, 0,57)	0,68 (0,53, 0,87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0,67 (0,33, 1,37)	0,71 (0,38, 1,33)	1,38 (0,16, 12,12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0,64 (0,41, 0,98)	0,64 (0,52, 0,80)	0,79 (0,49, 1,28)
efavirenz	600 mg diarios	1.200 mg en dosis única	21	0,91 (0,70, 1,17)	0,86 (0,73, 1,01)	0,94 (0,76, 1,17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0,89 (0,68, 1,15)	0,90 (0,68, 1,18)	0,66 (0,34, 1,26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4,15 (2,82, 6,10)	3,12 (2,13, 4,56)	1,46 (1,10, 1,93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0,62 (0,37, 1,04)	0,60 (0,39, 0,91)	0,39 (0,30, 0,51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1,62* (1,12, 2,33)	1,27* (0,94, 1,71)	0,47* (0,36, 0,61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0,76 (0,55, 1,04)	0,84 (0,70, 1,01)	0,99 (0,70, 1,40)
tenofovir disoproxil fumarato	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1,64 (1,16, 2,32)	1,49 (1,15, 1,94)	1,03 (0,73, 1,45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0,82 (0,46, 1,46)	0,76 (0,49, 1,19)	0,45 (0,31, 0,66)

*Comparado con la administración de 400 mg dos veces al día solo.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

ISENTRESS® se debe administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones:

- **tableta recubierta de 600 mg para uso una vez al día**
- **tableta recubierta de 400 mg para uso dos veces al día**
- **tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día**
- **gránulos para suspensión oral (sobres de uso único de 100 mg) para usar como se describe en las Tablas 1 y 2.**

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no sustituya la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1200 mg una vez al día y no sustituya la tableta masticable o los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg o de 600 mg.

La dosis máxima de la tableta masticable es de 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima de la suspensión oral es de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de ISENTRESS® es como sigue:

Adultos:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Recomendaciones de dosis para ISENTRESS® en Pacientes Adultos	
Población	Dosis Recomendada
Pacientes sin experiencia previa al tratamiento o pacientes con supresión virológica con un régimen inicial de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día.	* 1.200 mg (2 x 600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día
Pacientes con experiencia previa al tratamiento	400 mg dos veces al día
* No sustituir la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1.200 mg una vez al día.	

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de Dosis para ISENTRESS® en Pacientes Pediátricos	
Población	Dosis Recomendada
Si el peso es de al menos 40 Kg, y ya sean - pacientes sin experiencia previa al tratamiento, o - pacientes con supresión virológica con un régimen inicial de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día	* 1.200 mg (2x600mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día, ó 300 mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25 Kg, y es capaz de tragar la tableta	400 mg dos veces al día ó Dosis ponderal de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3 Kg a menos de 25 Kg	Dosis ponderal dos veces al día de la suspensión oral o las tabletas masticables, como se especifica en la Tabla 2
Desde el nacimiento hasta las 4 semanas (28 días) con peso de al menos 2 Kg†	Dosis ponderal una vez al día o dos veces al día de suspensión oral, como se especifica en la Tabla 3
* No sustituir la tableta de 400 mg por la tableta de 600 mg para crear una dosis de 1.200 mg una vez al día. † Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos prematuros.	

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Tablet Masticables de ISENTRESS® para pacientes pediátricos con un peso de al menos 25 Kg

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso Corporal (Kg)	Dosis	Número de Tabletas Masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg [‡] dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis ponderal para las tabletas masticables se basa en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
+La tableta masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables de ISENTRESS® en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso de 3 Kg a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser Administrada	Número de Tabletas Masticables
3 a menos de 4	2,5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14*	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20*	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosificación ponderal para la tableta masticable y la suspensión oral se basa en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día
+Para un peso entre 11 y 20 Kg se puede usar cualquier presentación.
Nota: Las Tabletas masticables están disponibles como tabletas de 25 mg y de 100 mg.
‡ La tableta masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales.

Tabla 3. Dosis recomendada para Suspensión Oral de ISENTRESS® en neonatos de término (Recién nacidos a 4 semanas [28 días] de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS® 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del bebé se debe administrar entre las 24-48 horas después del nacimiento.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta la semana 1– Dosificación una vez al día*	
2 a menos de 3	0,4 mL (4 mg) una vez al día
3 a menos de 4	0,5 mL (5 mg) una vez al día
4 a menos de 5	0,7 mL (7 mg) una vez al día
1 a 4 semanas– Dosificación dos veces al día†	
2 a menos de 3	0,8 mL (8 mg) dos veces al día
3 a menos de 4	1 mL (10 mg) dos veces al día
4 a menos de 5	1,5 mL (15 mg) dos veces al día
* Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis.	
† Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.	

Cada sobre de uso único para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10 mL de agua para una concentración final de 10 mg/mL. La suspensión se debe administrar dentro de los 30 minutos siguientes de la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad Graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y fatales en pacientes que tomaron ISENTRESS® concomitantemente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad y que se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar ISENTRESS® y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o en articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe monitorear el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y se debe iniciar tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con ISENTRESS® u otros agentes sospechosos después de la aparición de erupción grave puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos de aluminio y magnesio dio como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de raltegravir. La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos de aluminio y/o magnesio no está recomendada. (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen carbonato de calcio y aluminio / magnesio dio como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea. (Ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Atazanavir

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Tipranavir / ritonavir

La administración simultánea de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ ritonavir podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración simultánea (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción en las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Ver Sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Los inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, rifampicina) no se han estudiado con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, pero podrían resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, la administración simultánea con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda (ver X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como el complejo *Mycobacterium avium*,

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo reportado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

EMBARAZO

Registro de Antirretrovirales en el Embarazo

Para monitorear los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS®, se ha establecido un Registro Internacional de Antirretrovirales en el Embarazo. Se anima a los médicos a registrar a las pacientes vía correo electrónico a SM_APR@APRegistry.com o vía fax al +1-910-256-0637 (en los Estados Unidos y en Canadá, llame al 1-800-258-4263).

Resumen del Riesgo

Información prospectiva disponible de ~2700 exposiciones a 400 mg de raltegravir dos veces al día durante el embarazo (incluyendo ~1000 exposiciones en el primer trimestre) no mostró diferencia en las tasas de aborto espontáneo, muerte fetal/mortinatos o defectos congénitos (incluyendo defectos del tubo neural) en comparación con tasas de fondo en la población general (ver Información en Humanos).

En estudios de reproducción en animales en ratas y conejos, no se observó evidencia de desenlaces adversos sobre el desarrollo con la administración oral de raltegravir durante la organogénesis a dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 1.200 mg (ver Información en Animales).

Información en Humanos

Están disponibles reportes prospectivos de 1.166 exposiciones a raltegravir durante el embarazo que resultaron en 1.096 nacidos vivos del registro de antirretrovirales en el embarazo (APR, por sus siglas en inglés) (870 reportes), estudios clínicos e información posterior a la comercialización. Estos reportes incluyen 586 exposiciones en el primer trimestre (386 exposiciones en el periodo periconcepcional). En general, las tasas de aborto espontáneo y muerte

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



fetal/mortinatos después de la exposición a raltegravir fueron 3,5% (95% CI: 2,5% a 4,7%) y 1,0% (95% CI: 0,5% a 1,7%), respectivamente. Las tasas de antecedentes de aborto espontáneo y muerte fetal/mortinatos en la población general de Estados Unidos son 15-20% y de ~3%, respectivamente. La tasa de defectos congénitos fue de 2,3% (95% CI: 1,2% a 4,0%) después de exposición en el primer trimestre a raltegravir y 4,2% (95% CI: 2,7% a 6,2%) después de exposición a raltegravir en el segundo o tercer trimestres. La tasa de antecedentes de defectos congénitos es de 2,7% en la población de referencia de Estados Unidos del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta (MACDP por sus siglas en inglés, Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program).

Se ha reportado información prospectiva adicional de dos cohortes europeos, incluyendo 1.578 exposiciones a raltegravir durante el embarazo (440 exposiciones en el periodo periconcepcional). No hubo un incremento en la tasa de defectos congénitos en comparación con la tasa de antecedentes de 2,5% en la población de la Unión Europea según lo reportado por la red europea de registros basados en la población.

Al combinar toda la información prospectiva, la tasa de defectos del tubo neural después de la exposición a raltegravir no incrementó en comparación con la tasa de antecedentes en la población general (no hubo reportes de defectos del tubo neural entre nacidos vivos después de ~800 exposiciones a raltegravir en el periodo periconcepcional). La tasa mundial estimada de defectos del tubo neural es de 0,09%-0,16%.

400mg de ISENTRESS® dos veces al día puede ser utilizado durante el embarazo, si es clínicamente necesario. La información posterior a la comercialización existente sugiere que la tolerabilidad y seguridad de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en mujeres embarazadas es consistente con lo observado en otras poblaciones.

Existe información limitada sobre el uso de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas.

Información en Animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad sobre el desarrollo en conejos (con dosis de hasta 1.000 mg/kg/día) y ratas (con dosis de hasta 600 mg/kg/día). Las dosis más altas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales o esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se observaron incrementos

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



relacionados con el tratamiento en comparación con los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas con 600 mg/kg/día (exposiciones de 4,4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o en los pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1.000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración materna promedio tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del fármaco en ambas especies.

USO PEDIÁTRICO

Se evaluó la seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS® dos

veces al día en un estudio clínico multicéntrico, abierto en infantes, niños y adolescentes desde 4 semanas de edad hasta los 18 años infectados con VIH-1 denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos (Ver sección XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver sección III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para las recomendaciones de dosificación para niños de 4 semanas de edad y mayores.

También se estudió el perfil de seguridad, tolerabilidad y farmacocinético de ISENTRESS® en 42 recién nacidos a término expuestos al VIH-1 (≥ 37 semanas de edad gestacional y ≥ 2000 g), que recibieron ya sea 2 dosis únicas de ISENTRESS® Gránulos para suspensión oral, dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento y en el Día 7 a 10 de edad, o un régimen de dosis múltiples de ISENTRESS® durante las primeras 6 semanas de edad, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en IMPAACT P1110. Todos los bebés fueron seguidos por seguridad durante un total de 24 semanas. El perfil de seguridad en los recién nacidos fue generalmente similar a lo observado en sujetos mayores tratados con ISENTRESS®. (Ver XI. EFECTOS SECUNDARIOS). Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación en neonatos.

ISENTRESS® 1.200 mg (2 X 600 mg) una vez al día no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelado poblacional de farmacocinética y de

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



simulación respaldan el uso de 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesan al menos 40 kg.

Nuevas Reacciones Adversas

EN ADULTOS

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES CON EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS® en pacientes con experiencia previa al tratamiento se basa en la información de seguridad agrupada de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019 reportados usando la dosis recomendada de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en combinación con una terapia de base optimizada (OBT, por sus siglas en inglés para optimized background therapy) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1.051 pacientes-años en el grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + OBT (seguimiento promedio de 118,7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (seguimiento promedio de 71,0 semanas) en el análisis agrupado correspondiente a los estudios P018 y P019, las experiencias clínicas adversas informadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientemente de la causalidad fueron: diarrea en el 26,6% y 24,9%, náusea en el 13,6% y 16,0%, cefalea en el 12,1% y 13,5%, nasofaringitis en el 14,3% y 8,9%, fatiga en el 12,1% y 5,9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15,8% y 10,1%, bronquitis en el 12,1% y 6,8%, pirexia en el 9,7% y 13,9%, vómito en el 8,9% y 11,0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis agrupado, los índices de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y en el laboratorio) fueron del 4,5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + OBT y del 5,5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Experiencias Adversas relacionadas con el Medicamento

Las experiencias adversas clínicas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con ISENTRESS® o placebo solos o en combinación con OBT.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la Tabla 5 se presentan las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con exposición previa a tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento‡

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Seguimiento Promedio (semanas) 118,7 %	Seguimiento Promedio (semanas) 71,0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1,5	2,1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2,2	0,4
* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable o muy probablemente relacionadas con el fármaco ‡N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el medicamento que se produjeron en menos del 2% de los pacientes con experiencia previa al tratamiento (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a grave se listan a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Trastornos Cardiacos

Poco común: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco común: vértigo

Trastornos Oculares

Poco común: deterioro de la visual

Trastornos Gastrointestinales

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Comunes: diarrea, náusea.

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración

Comunes: astenia, fatiga

Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Poco común: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmune

Poco común: hipersensibilidad al fármaco

Infecciones e Infestaciones

Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones

Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos del Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos del Sistema Nervioso

Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Poco común: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
Poco común: epistaxis

Trastornos en la piel y el Tejido Subcutáneo

Poco comunes: lipodistrofia adquirida, erupción, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, xeroderma, prurigo, lipoatrofia, prurito
Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES SIN EXPERIENCIA PREVIA AL TRATAMIENTO

La seguridad de ISENTRESS® se evaluó en sujetos infectados con VIH sin experiencia previa al tratamiento, en dos estudios Fase III: STARTMRK (Protocolo 021) que evaluó 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día vs efavirenz, ambos en combinación con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato y ONCEMRK (Protocolo 292) que evaluó 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día versus 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato .

STARTMRK (Protocolo 021; 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día)

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS® en pacientes sin experiencia previa al tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de pacientes sin experiencia previa a tratamiento, con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir disoproxil fumarato 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato fue de 1.104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato fue de 1.036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con experiencias adversas clínicas y con experiencias adversas relacionadas al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores nominales de p (0,325 y <0,001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron de 5,0%

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



en los pacientes que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato y de 10,0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

Para los pacientes del grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y el grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, las experiencias adversas clínicas reportadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Sujetos con las Experiencias Adversas Reportadas con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades* e Independientemente de la Causalidad que se Produjeron en Pacientes Adultos sin Exposición Previa a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clase de Órgano y Sistema, Experiencias Adversas	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (n = 281) [†] %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (n = 282) [†] %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25,6	27,0
Náusea	16,7	14,5
Vómito	8,2	10,6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9,3	13,5
Prexia	15,7	13,8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11,7	13,5
Nasofaringitis	26,7	22,3
Infección respiratoria del tracto superior	21,4	20,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8,5	11,7
Dolor de espalda	12,1	9,9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16,4	38,3
Cefalea	26,0	28,4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8,2	13,1
Ansiedad	8,9	11,0
Depresión	10,3	11,7
Insomnio	15,7	14,9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16,7	12,1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	7,8	13,8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Grave (incapacidad para trabajar o realizar las actividades usuales). [†] n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos del SNC

En los pacientes sin experiencia previa al tratamiento (P021), se reportaron experiencias adversas del sistema Nervioso Central (SNC), medidas por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas en el SNC (descritas a continuación), con significativamente menos frecuencia en el grupo que recibió ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, $p < 0,001$, $< 0,001$ y $< 0,001$ para eventos acumulados a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas del SNC en el grupo que recibió ISENTRESS® fue de 20,3% comparado con 52,1% del grupo que recibió efavirenz en la Semana 8, y 26,3% comparado con 58,5% en la Semana 48 y 28,8% comparado con 60,6% en la Semana

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



96. Las experiencias adversas del SNC para este análisis fueron mareo, insomnio, deterioro de la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideación suicida, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio consumado y depresión mayor.

Experiencias Adversas Relacionadas al medicamento

Las reacciones adversas clínicas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a grave y de causalidad relacionada con

ISENTRESS® o efavirenz solos o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin experiencia previa a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con el medicamento* de Intensidad Moderada a Grave que Ocurrieron en $\geq 2\%$ de Pacientes Adultos sin Experiencia Previa a Tratamiento‡ en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano y Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1,1	2,8
Náusea	2,8	3,5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1,8	2,8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareo	1,8	6,4
Cefalea	3,9	5,0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3,6	3,9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción	0,0	2,8
Erupción Máculo-papular	0,0	2,5

* Incluye experiencias adversas al menos posible, probable, o muy probablemente relacionadas con el fármaco
‡N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las experiencias adversas clínicas relacionadas con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin experiencia previa a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato y de intensidad moderada a grave, se listan a continuación por Clase de Órgano y Sistema.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Poco comunes: dolor en ganglio linfático, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, dolor abdominal

Poco comunes: vómito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal

Trastornos Generales y Condiciones en el sitio de Administración

Comunes: fatiga, astenia

Poco común: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares

Poco común: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmune

Poco común: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e Infestaciones

Poco comunes: herpes zóster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en ganglio linfático

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso

Común: mareo

Poco comunes: hipersomnolia, somnolencia, deterioro de la memoria

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos Psiquiátricos

Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión

Poco comunes: ansiedad, trastorno mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios

Común: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco común: disfunción eréctil

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: acné, alopecia, lesión de la piel, lipoatrofia

Eventos Graves

Se reportaron las siguientes experiencias adversas graves relacionadas con el fármaco en el estudio clínico P021, en pacientes sin experiencia previa al tratamiento que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato: anemia, síndrome de reconstitución inmune, trastorno mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292; 1.200 mg de ISENTRESS® [2 x 600 mg] una vez al día)

La seguridad de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en 797 pacientes infectados con VIH-1 sin experiencia previa al tratamiento, comparando 531 pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato. El seguimiento total de los pacientes con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día fue de 913,3 pacientes-años y para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día fue de 450,1 pacientes-años.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, y el grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día fue generalmente similar (26,0%, 1,3% versus 26,7%, 2,3%, respectivamente).

Las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron de 0,9% y 0,4% en pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas (> 10% en cualquier grupo de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (16,0% versus 13,9%), náusea (13,6% versus 12,8%), diarrea (13,4% versus 12,8%), infección del tracto respiratorio superior (12,6% versus 10,2%) y nasofaringitis (12,2% versus 9,8%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de intensidad moderada a grave que ocurrieran en $\geq 2\%$ de los pacientes, reportadas en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y en los pacientes que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día (9,2% versus 15,8%, respectivamente).

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el medicamento también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0,2% versus 0,8%, respectivamente).

EXPERIENCIAS ADVERSAS SELECCIONADAS - ADULTOS

En estudios de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día, se observaron diversos tipos de cáncer en pacientes con experiencia previa al tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o placebo, ambos con OBV, y en pacientes sin experiencia previa al tratamiento que iniciaron ISENTRESS® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de cáncer específicos fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer fue similar en el grupo que recibió ISENTRESS® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grados 2- 4 en sujetos tratados con ISENTRESS® (ver Tabla 8). Se han reportado miopatía y rhabdomiólisis. Usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de miopatía o rhabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes que se conoce que causan estas condiciones.

Ocurrió más comúnmente erupción en pacientes con experiencia previa a tratamiento que recibieron regímenes con ISENTRESS® + darunavir comparado con los pacientes que recibieron ISENTRESS® sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS®. Sin embargo, la erupción que fue considerada como relacionada al medicamento ocurrió a tasas similares en los tres grupos. Estas erupciones tuvieron una severidad

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de leve a moderada y no limitaron la terapia; no hubo ninguna discontinuación del tratamiento debido a la erupción. La erupción ocurrió menos comúnmente en los pacientes sin experiencia previa al tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios Fase III de ISENTRESS®, se permitió reclutar pacientes con coinfección activa crónica (pero no aguda) de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre y cuando sus pruebas basales de función hepática no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En los estudios de pacientes con experiencia al tratamiento BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), 16% de todos los pacientes (114/699) estaban coinfectados; en los estudios de pacientes sin experiencia previa al tratamiento, STARTMRK (Protocolo 021) y ONCEMRK (Protocolo 292), 6% (34/563) y 2,9% (23/797), respectivamente, estaban coinfectados. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

EXPERIENCIAS ADVERSAS PEDIÁTRICAS

2 a 18 Años de edad

ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados con VIH-1, con experiencia previa al tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en el estudio IMPACT P1066 (Ver Sección VIII. USO PEDIÁTRICO). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 2 relacionada con el medicamento.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3, las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

ISENTRESS® ha sido también estudiado en 26 niños y bebés de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066 (Ver sección VIII USO PEDIÁTRICO).

En estos 26 niños y bebés, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la Semana 48 fueron comparables con lo observado en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave Grado 3 relacionada al medicamento que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con ISENTRESS® hasta por 6 semanas desde el nacimiento, y seguidos durante un total de 24 semanas, en IMPAACT P1110 (ver sección VIII USO PEDIÁTRICO) no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y tres experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el medicamento (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía el régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión materno infantil (PMTCT, por las siglas en inglés para prophylaxis of mother to child transmission) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada una, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requirieron una terapia específica). El perfil de seguridad en neonatos fue generalmente similar al observado en pacientes mayores tratados con ISENTRESS®. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

EXPERIENCIA POST-MERCADEO

Se han reportado las siguientes experiencias adversas adicionales en la experiencia post-mercadeo independientemente de la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares

Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo Rabdomiólisis

Trastornos en sistema nervioso

Ataxia cerebelar

Trastornos Psiquiátricos

Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo ideación y comportamientos suicidas

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés para drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Nuevas interacciones

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) in vitro a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar in vivo la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína-P. Con base en estos datos, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína-P (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica realizados utilizando la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiples, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



farmacológica de dosis múltiples, el ABC y las concentraciones valle de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con tenofovir disoproxil fumarato. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam a partir de la administración simultánea fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los resultados de los estudios clínicos realizados para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 4 se pueden extender a 1200 mg de raltegravir una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP).

Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos

La coadministración de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con fármacos que son inductores potentes de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizadoras de fármacos), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con rifampicina u otros inductores potentes de la UGT1A1 (Ver sección V. PRECAUCIONES).

Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

Se desconoce el impacto de los fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como la rifampicina en 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la administración conjunta disminuya los niveles valle de raltegravir en función de la reducción en las concentraciones valle observadas con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en UGT1A1, por lo que no se recomienda la

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



administración conjunta con 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día, por lo tanto, otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutin, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden usarse con 1.200 mg ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1

La coadministración de 400mg de ISENTRESS® dos veces al día con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ajustar de la dosis para 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día.

La administración conjunta de atazanavir con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día incrementó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir.

Antiácidos

La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomar un antiácido de aluminio y magnesio dentro de las 6 horas de la administración de ISENTRESS® redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración concomitante de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

Es probable que la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen aluminio / magnesio y carbonato de calcio resulte en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Con base en estos hallazgos, no se recomienda la administración

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



conjunta de antiácidos que contengan aluminio / magnesio y carbonato de calcio con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que incrementan el pH Gástrico

La administración simultánea de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo, omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir basados en el incremento en la solubilidad de ISENTRESS® a un pH más alto. En sujetos que recibieron 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día en combinación con inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés para proton pump inhibitors) o bloqueadores H2 en los Protocolos 018 y 019, se observaron perfiles de seguridad comparables en este subgrupo con relación a sujetos que no recibieron inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día con PPIs o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Con base en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden coadministrarse con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. La rifampicina, que es un inductor potente de las enzimas metabolizadoras de fármacos, provocó una disminución en los niveles valle de raltegravir (Ver Subsección de Inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos e Inhibidores de UGT1A1 antes mencionadas).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio con la exposición a raltegravir de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (GMR C_{valle} = 0,45, GMR ABC = 0,76). No se recomienda la administración conjunta de 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Estudios previos de 400 mg de ISENTRESS® dos veces al día mostraron que la administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato (un componente de TRUVADATM) aumentó la exposición a raltegravir. TRUVADA™ fue identificado para aumentar la biodisponibilidad de raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración conjunta de TRUVADA™ y 1.200 mg de ISENTRESS® (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de interacciones fueron realizados en adultos. Las interacciones farmacológicas se describen con más detalle a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema del Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1,00
------------------------	--	------------------------------	---

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



			n	C_{max}	ABC	C_{min}
antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0,56 (0,42, 0,73)	0,51 (0,40, 0,65)	0,37 (0,29, 0,48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0,49 (0,33, 0,71)	0,49 (0,35, 0,67)	0,44 (0,34, 0,55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0,78 (0,53, 1,13)	0,70 (0,50, 0,96)	0,43 (0,34, 0,55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0,90 (0,58, 1,40)	0,87 (0,64, 1,18)	0,50 (0,39, 0,65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0,90 (0,58, 1,41)	0,89 (0,64, 1,22)	0,51 (0,40, 0,64)
antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única administrados 12 horas después de raltegravir	1.200 mg en dosis única	19	0,86 (0,65, 1,15)	0,86 (0,73, 1,03)	0,42 (0,34, 0,52)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única administrados con raltegravir	1.200 mg en dosis única	19	0,26 (0,21, 0,32)	0,28 (0,24, 0,32)	0,52 (0,45, 0,61)
	3000 mg dosis única administrados 12 horas después de raltegravir			0,98 (0,81, 1,17)	0,90 (0,80, 1,03)	0,43 (0,36, 0,51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1,53 (1,11, 2,12)	1,72 (1,47, 2,02)	1,95 (1,30, 2,92)
atazanavir	400 mg diarios	1.200 mg en dosis única	14	1,16 (1,01, 1,33)	1,67 (1,34, 2,10)	1,26 (1,08, 1,46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1,24 (0,87, 1,77)	1,41 (1,12, 1,78)	1,77 (1,39, 2,25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1,11 (0,91, 1,36)	1,04 (0,88, 1,22)	0,75 (0,45, 1,23)
antiácido de carbonato de calcio	3.000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0,48 (0,36, 0,63)	0,45 (0,35, 0,57)	0,68 (0,53, 0,87)
darunavir/ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0,67 (0,33, 1,37)	0,71 (0,38, 1,33)	1,38 (0,16, 12,12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0,64 (0,41, 0,98)	0,64 (0,52, 0,80)	0,79 (0,49, 1,28)
efavirenz	600 mg diarios	1.200 mg en dosis única	21	0,91 (0,70, 1,17)	0,86 (0,73, 1,01)	0,94 (0,76, 1,17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0,89 (0,68, 1,15)	0,90 (0,68, 1,18)	0,66 (0,34, 1,26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4,15 (2,82, 6,10)	3,12 (2,13, 4,56)	1,46 (1,10, 1,93)
ritampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0,62 (0,37, 1,04)	0,60 (0,39, 0,91)	0,39 (0,30, 0,51)
ritampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1,62* (1,12, 2,33)	1,27* (0,94, 1,71)	0,47* (0,36, 0,61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0,76 (0,55, 1,04)	0,84 (0,70, 1,01)	0,99 (0,70, 1,40)
tenofovir disoproxil fumarato	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1,64 (1,16, 2,32)	1,49 (1,15, 1,94)	1,03 (0,73, 1,45)
tipranavir/ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0,82 (0,46, 1,46)	0,76 (0,49, 1,19)	0,45 (0,31, 0,66)

*Comparado con la administración de 400 mg dos veces al día solo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 112020 revisado en septiembre 2021 y la información para prescribir versión 112020 revisada en Septiembre 2021 allegados mediante radicado inicial.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**3.1.9.6 IMBRUVICA® 420 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 280 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 140 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 560 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20175249 / 20175248 / 20175245 / 20175246
Radicado : 20221007653 / 20221007658 / 20221007661 / 20221007632
Fecha : 14/01/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 420mg de IBRUTINIB
- Cada tableta recubierta contiene 280mg de IBRUTINIB
- Cada tableta recubierta contiene 140mg de IBRUTINIB
- Cada tableta recubierta contiene 560mg de IBRUTINIB

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (lcm)

imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

macroglobulinemia de waldenström (mw)

imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

linfoma de zona marginal (lzm)

imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc)

imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: imbruvica® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

precauciones y advertencias:

accidentes cerebrovasculares

se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

eventos relacionados con sangrado

se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria. Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria. El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con imbruvica® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con imbruvica®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina e.

el tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

no se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

leucostasis

se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcl) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



infecciones

se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se han producido casos de hepatitis e, que puede ser crónica, en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

citopenias

se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

enfermedad pulmonar intersticial (epi)

se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

arritmias cardiacas

se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

síndrome de lisis tumoral

se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cáncer de piel distinto del melanoma
el cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®.
Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

hipertensión arterial
ocurrió hipertensión en pacientes tratados con imbruvica®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con imbruvica® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con imbruvica® según corresponda.

prolongación de intervalo pr
imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

diarrea
en análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

lactosa
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

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 según CCDS versión 33, 10 de Noviembre de 2021 allegado mediante radicado inicial

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para prescribir según CCDS versión 33, 10 de Noviembre de 2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). En combinación con venetoclax, IMBRUVICA® debe administrarse como monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de IMBRUVICA más venetoclax.

Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti- CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. En el caso que los signos y los síntomas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

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.

Nuevas reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en cuatro estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA, PCYC-1118E, PCYC-1142-CA) y ocho estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA, E1912 y CLL3011) que incluyeron 1981 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (por ejemplo: hematomas) erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1981)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	1

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
	Infección de la piel*	15	2
	Neumonía*†	12	7
	Infección del tracto urinario	9	1
	Sinusitis*	9	1
	Sepsis*†	3	2
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	5	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	1	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	39	31
	Trombocitopenia*	29	8
	Linfocitosis*	15	11
	Leucocitosis	4	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	9	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	6	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	8	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	35	1
	Hematomas*	27	<1
	Epistaxis	9	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	47	4
	Náuseas	31	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	15	1
	Estomatitis*	17	1
	Dispepsia	11	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	34	3
	Eritema	3	<1
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	36	3
	Artralgia	24	2
	Espasmos musculares	15	<1
	Pirexia	19	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Edema periférico	16	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	10	<1

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1981 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, neutropenia, erupción cutánea y hemorragia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1981 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 50% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (11% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 4% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (11% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63) - Estudio 1121 (N = 63)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n = 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)

Rara $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)

Muy rara $< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).

Desconocido No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando son conocidos.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Hemorragia ocular	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara

Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofilica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none">Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">VoriconazolPosaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<ul style="list-style-type: none"> • Posaconazol a dosis altas^b 	<p>menor potencial inhibitorio del CYP3A.</p> <p>Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.</p> <p>Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.</p>
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores leves del CYP3A 	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores moderados del CYP3A 	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día 	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none"> • Posaconazol a dosis altas^b 	140 mg una vez al día
	<ul style="list-style-type: none"> • Otros inhibidores potentes del CYP3A 	<p>Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A.</p> <p>Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.</p> <p>Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.</p>

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

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

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones:

imbruvica® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

En los pacientes tratados con IMBRUVICA está contraindicado el uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). En combinación con venetoclax, IMBRUVICA® debe administrarse como monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de IMBRUVICA más venetoclax.

Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con rituximab. Si

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti- CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



requiera. No se recomienda administrar **IMBRUVICA®** a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con **IMBRUVICA®**, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con **IMBRUVICA®** incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con **IMBRUVICA®**. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con **IMBRUVICA®** se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente

durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. En el caso que los signos y los síntomas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

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.

Rotura del bazo

Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con IMBRUVICA. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía) cuando se interrumpa o suspenda el tratamiento con IMBRUVICA. Hay que evaluar a los pacientes que presenten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jiroveci después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos mortales en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se deben establecer la función hepática y el estadio del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA. Los pacientes deben ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo a los protocolos médicos locales.

En pacientes diagnosticados con acontecimientos hepáticos considerar consultar a un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Nuevas reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en cuatro estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA, PCYC-1118E, PCYC-1142-CA) y ocho estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA, E1912 y CLL3011) que incluyeron 1981 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (por ejemplo: hematomas) erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1981)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	1

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
	Infección de la piel*	15	2
	Neumonía*†	12	7
	Infección del tracto urinario	9	1
	Sinusitis*	9	1
	Sepsis*†	3	2
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	5	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	1	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	39	31
	Trombocitopenia*	29	8
	Linfocitosis*	15	11
	Leucocitosis	4	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	9	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	<1
Trastornos oculares	Visión borrosa	6	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	8	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	35	1
	Hematomas*	27	<1
	Epistaxis	9	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	47	4
	Náuseas	31	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	15	1
	Estomatitis*	17	1
	Dispepsia	11	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	34	3
	Eritema	3	<1
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	36	3
	Artralgia	24	2
	Espasmos musculares	15	<1
	Pirexia	19	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Edema periférico	16	1
Investigaciones	Creatinina sanguínea incrementada	10	<1

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1981 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, neutropenia, erupción cutánea y hemorragia. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos

De los 1981 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 50% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (11% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 4% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (11% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Infecciones criptocóccicas

Infecciones por Pneumocystis

Infecciones por Aspergillus

Reactivación de la Hepatitis B

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63) - Estudio 1121 (N = 63)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n = 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)

Rara $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)

Muy rara $< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).

Desconocido No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando son conocidos.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Hemorragia ocular	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Taquiarritmias ventriculares**†	Frecuente
Insuficiencia cardíaca**†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial**†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática**†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofilica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la Cmax y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none">Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">VoriconazolPosaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<ul style="list-style-type: none">• Posaconazol a dosis altas^b	<p>menor potencial inhibitorio del CYP3A.</p> <p>Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.</p> <p>Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.</p>
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Voriconazol• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	<ul style="list-style-type: none">• Otros inhibidores potentes del CYP3A	<p>Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A.</p> <p>Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.</p> <p>Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.</p>

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CONDILOM SUSPENSION

Expediente : 28014
Radicado : 20191017169 / 20201163447
Fecha : 14/09/2020
Fecha C.R. : 15/03/2021
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada 100 mL de suspensión contiene 20 g de podofilina hexandrum

Forma farmacéutica: Suspensión tópica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PODOFILINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:
Cada 100 mL de suspensión contiene 20 g de podofilina hexandrum

FORMA FARMACÉUTICA:
Suspensión tópica

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INDICACIONES

Condiloma acuminado

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a sus componentes, embarazo, pacientes inmunodeprimidos, diabéticos con vasculopatías del área afectada, lesiones hemorrágicas. Puede causar irritación de la piel sana. Aplíquese estrictamente en la zona afectada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Evítese el contacto con la piel, mucosas sanas y los ojos, puede producir quemaduras.

PRECAUCIONES

Aplicar solo en el área afectada, de acuerdo con las instrucciones de uso.

Su absorción aumenta cuando se aplica sobre piel friable o por reciente biopsia de la verruga. Condilom es muy irritante para los ojos y áreas tiernas de la piel. Evite el uso en pieles normales y lesionadas.

Cuando hay un gran número de verrugas, sólo unas pocas deben ser tratadas en cualquier momento dado que se ha reportado toxicidad causada por la absorción de podophyllum.

Antes de iniciar el tratamiento en verrugas ulceradas y sangrantes, se debe investigar la causa primario.

No debe usarse en heridas abiertas; por ejemplo, después de procedimientos quirúrgicos

La terapia simultánea con esteroides esta contraindicada mientras el paciente está usando este medicamento.

Se debe evitar el contacto con los ojos, ya que el medicamento puede causar daño a la córnea. En caso de contacto ocular, enjuagar inmediatamente los ojos con agua durante 15 minutos.

Este medicamento puede causar prurito, úlcera cutánea superficial o sensación de ardor, inflamación o dolor en el lugar de la aplicación.

No debe usar en diabetes mellitus o casos de mala circulación.

No exceda la frecuencia de aplicación y duración de uso.

Embarazo y lactancia:

No se debe utilizar durante el embarazo y lactancia porque se absorbe a través de la piel

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Ninguno conocido

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Acta No. 12 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Adultos y adolescentes

Cubra con vaselina la piel sana adyacente a la lesión, aplique CONDILOM sobre la verruga con hisopo o aplicador, sin exceder de 0.5ml por aplicación.

En condilomas vaginales no debe excederse de 2 cm² el área de aplicación, en condilomas genitales externos y perianales, no exceder de 10 cm² el área de aplicación.

Retirar 2 a 4 horas después de la aplicación mediante lavado con agua y jabón. Repetir semanalmente la aplicación dependiendo del tamaño y evolución de la lesión.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Tópica (externa)

INTERACCIONES

No hay reportadas.

Aunque no se han descrito interacciones específicas con otros medicamentos, con el fin de evitar interacciones potenciales entre tratamientos, no se recomienda tratar la zona afectada con otros medicamentos de uso cutáneo.

REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento puede presentarse ulceración de la piel. La aplicación de áreas extensas de la piel, incluyendo superficies mucosas puede ir seguida de neuropatía periférica, afecta el SNC con estados psicotóxicos confusionales, toxicidad hematológica con leucopenia y trombocitopenia y daño renal y hepático, por lo cual no deben excederse los límites de seguridad en cm² fijados para las superficies cutáneas o mucosas, sujetas a tratamiento ni en los tiempos totales de aplicación.

Reacciones alérgicas severas (erupción cutánea, urticaria, dificultad para respirar, opresión en el pecho, hinchazón de la boca, cara, labios o lengua).

Dermatológico: prurito, úlcera superficial de la piel.

Otros: sensación de ardor, trastorno inflamatorio, dolor localizado, irritación.

CONDICIÓN DE VENTA

Con fórmula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA

13.1.14.0.N10

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La Sala recomienda al interesado que en la denominación del producto comercial se incluya en el nombre que es para uso tópico (suspensión tópica), para contribuir a reducir potenciales errores de medicación.

3.1.13.2 NISTAVON® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19983446
Radicado : 2017187460
Fecha : 21/12/2017
Fecha C.R. : 08/09/2021
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene 500000 UI de nistatina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas para el producto Nistatina 500.000 UI Tabletas Recubiertas vía de administración oral, incluido en norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Nistatina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas.

CONCENTRACIÓN:
Cada tableta contiene 500000 UI de nistatina

FORMA FARMACÉUTICA:
Tableta recubierta

INDICACIONES

Fungicida para el tratamiento de la candidiasis intestinal no invasiva

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo (nistatina) o a alguno de los excipientes

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El medicamento no es adecuado para recién nacidos a término, lactantes y niños pequeños debido al riesgo de aspiración.

Interrumpa el tratamiento si se informa sensibilización o irritación durante el uso.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico. Tampoco se han realizado estudios para determinar la mutagenicidad o si este medicamento afecta la fertilidad en hombres o mujeres.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con nistatina. Tampoco se sabe si la nistatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. La nistatina debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

No se sabe si la nistatina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra nistatina a mujeres lactantes.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

La dosis terapéutica habitual es de uno a dos comprimidos tres veces al día. En general, el tratamiento debe continuarse durante al menos 48 horas después de la curación clínica para prevenir una recaída.

INTERACCIONES:

Ninguna declarada

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



REACCIONES ADVERSAS:

Se ha informado irritación oral y sensibilización

Gastrointestinal

Diarrea, náuseas, vómitos, malestar/trastornos gastrointestinales.

Dermatológicas

En raras ocasiones se han notificado erupciones, incluida la urticaria. El síndrome de Stevens-Johnson se ha informado muy raramente.

Otros

Raramente se han informado taquicardia, broncoespasmo, hinchazón facial y mialgia inespecífica.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA

4.1.2.0. N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DOSIS MÁXIMA VENLAFAXINA TABLETAS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Radicado : 20211137841
Fecha : 14/07/2021
Interesado : EXELTIS S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a lo siguiente:

- Informar cuál es la dosis máxima de Venlafaxina tabletas de liberación extendida aprobada por Invima teniendo en cuenta que en Acta No. 08 de 2019 SEM ítem 3.1.9.12, fue aprobado lo siguiente:

Dice el Acta en su concepto:

(...) Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	375 mg/día	2 X 150mg cápsulas + 1 X 75mg cápsulas.
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día "No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales"	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

- Si la dosis máxima aprobada a la fecha es inferior a 375 mg/día, indicar la alerta sanitaria o títulos de los estudios clínicos de soporte con los cuales los honorables miembros de la Sala avalan una nueva dosificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en el Acta 12 de 2020 SEM numeral 3.1.9.18 se conceptuó reducir la dosis máxima de venlafaxina de liberación prolongada en la indicación trastorno depresivo mayor (TDM) de 375mg/día a 225mg/día con base en la reconsideración de la limitada evidencia clínica con dosis superiores a 225mg/día. La Sala invita al interesado a presentar información clínica actualizada con el uso de posologías superiores a 225mg/día en trastorno depresivo mayor que permita delimitar el grupo de pacientes que se podría beneficiar con estas dosis.

3.3.3 L-GLUTAMINA POLVO PARA RECONSTITUIR 5 G/SOBRE

Radicado: 20211276428
Fecha: 10/12/2021
Interesado: VALENTECH PHARMA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, dar respuesta a la consulta allegada por el interesado mediante derecho de petición, respecto a la indicación para un medicamento con principio activo o L-GLUTAMINA POLVO PARA RECONSTITUIR 5 g/sobre:

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En caso de solicitar un registro sanitario en la categoría de medicamento para el producto L-GLUTAMINA POLVO PARA RECONSTITUIR 5 g/sobre:

¿Cuál sería la indicación aprobada para ese medicamento? ¿Sería la aprobada en el acta 15 de 2018 SEMNNIMB, es decir, “Reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme en adultos y niños en pacientes de 5 años de edad o mayores”? o, por el contrario, tendría alguna modificación debido al cambio en la norma farmacológica realizado a través del Acta 05 de 2019?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que al producto de la referencia le corresponde la norma farmacológica 17.9.0.0.N50. *“se acepta para la prevención de crisis venooclusivas en pacientes con anemia de células falciformes”.*

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 ALERCET D

Expediente : 19994003

Radicado : 20181171367

Fecha : 27/12/2021

Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada capsula dura contiene cetirizina diclorhidrato microgranulos (6,37%)(equivalente a 5 mg de cetirizina diclorhidrato 78,5mg; fenilefrina clorhidrato microgranulos (20%)(equivalen a 15 mg de fenilefrina clorhidrato) 75mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA CON UN COMPONENTE CONGESTIVO INTENSO.

Contraindicaciones

Conocida hipersensibilidad a sus componentes. Cetirizina. No se ha informado teratogenicidad en los estudios realizados con cetirizina en embarazo; sin embargo, no se recomienda administrar cetirizina en embarazo y lactancia. Fenilefrina. Fenilefrina está

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmogénico, vasoconstricción). Fenilefrina está contraindicada en combinación con anestésicos locales en los dedos de las manos y pies, nariz y genitales dado que puede ocasionar serias necrosis debido a la vasoconstricción de los capilares. También está contraindicada durante el parto ya que puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. Fenilefrina se clasifica dentro de la categoría c de riesgo en el embarazo. Fenilefrina está relativamente contraindicada en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares como aterosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y a la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tienen hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. Precauciones y advertencias: cetirizina: a dosis terapéuticas cetirizina no potencializa los efectos del alcohol, pero se recomienda prudencia en el uso asociado. Reducir a la mitad de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Fenilefrina: se puede presentar bradicardia refleja y efectos sobre el SNC.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta 31 de 2009 numeral 2.1.2.4, donde recomienda aceptar el producto ALERCET D NF, cuya composición aprobada es: Cada cápsula dura contiene Cetirizina 5 mg + fenilefrina 15 mg; teniendo en cuenta que el peticionario indica, que su producto ALERCET D NF se encuentra en normas y aprobado en el Acta 31 de 2009 numeral 2.1.2.4 y la composición del producto es cápsula dura: cetirizina diclorhidrato microgránulos (6,37%)(equivalente a 5 mg de cetirizina diclorhidrato - 5mg de liberación inmediata y fenilefrina clorhidrato microgránulos (20%)(equivalente a 15 mg de fenilefrina clorhidrato de liberación sostenida.

Se solicita aclaración sobre dicho concepto:

1. En el sentido que si la composición estudiada en la mencionada acta corresponde a cápsula dura: cetirizina diclorhidrato microgránulos (6,37%) (equivalente a 5 mg de cetirizina diclorhidrato- 5mg de liberación inmediata y fenilefrina clorhidrato microgránulos (20%) (equivalen a 15 mg de fenilefrina clorhidrato de liberación sostenida o por el contrario corresponde a Cetirizina 5 mg + fenilefrina 15 mg de liberación inmediata.
2. Si la respuesta al numeral 1 es afirmativa o corresponde a la misma norma, aclarar las normas farmacológicas 16.6.0.0.N10, donde se incluyó el producto, ya que aparece:

R05X FENILEFRINA CLORHIDRATO + CETIRIZINA DICLORHIDRATO
CÁPSULA DURA 15 mg + 5 mg

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el producto estudiado corresponde a cetirizina diclorhidrato equivalente a 5 mg de cetirizina base y fenilefrina clorhidrato equivalen a 15 mg de fenilefrina base en cápsula dura de liberación inmediata.

Siendo las 16:00 del día 18 de agosto de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

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

Acta No. 12 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA