



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 18
SESIÓN EXTRAORDINARIA
5 DE JULIO DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 Consultas, derechos de petición, audiencias y varios

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267

Radicado : 2017118853 / 20181050014

Fecha : 15/03/2018

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación para el tratamiento de la Alopecia Androgenética por cuanto el estudio fase III presentado con control activo (Walter Gubelin y colaboradores), fue realizado durante un periodo de 24 semanas y teniendo en cuenta que el mecanismo de acción del medicamento requiere un bloqueo hormonal permanente para producir su efecto, los estudios deben ser proyectados a más largo plazo para establecer un real balance beneficio riesgo.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. DETRUSITOL® SR 4 MG CAPSULAS

Expediente : 19925134
Radicado : 20191058359
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 4 mg de Tolterodina

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones:

Antimuscarínico para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con retención urinaria, obstrucción gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho, retención gástrica, enfermedad hepática, embarazo y lactancia, hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a los excipientes.

Precauciones: uso concomitante con otros medicamentos con efecto antimuscarínico. La dosis máxima es de 4 mg/día.

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

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

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Información para Prescribir Versión CDSv 11Apr2008
- Textos resumidos para caja

Nueva dosificación

Dosis y Vía de Administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin comida y deben ingerirse enteras.

Adultos (incluidos los Ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosis con cápsulas de tolterodina es de 4 mg una vez al día. La dosis diaria total puede reducirse a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Administración en Niños

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.

Administración en Casos de Insuficiencia Renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia renal.

Administración en Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia hepática.

Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes que reciben de forma concomitante ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a cualquiera de los componentes del producto
- Retención urinaria
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado
- Obstrucción gastrointestinal
- Retención gástrica
- Enfermedad hepática severa
- Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales para su uso

La tolterodina debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes

- Con riesgo de retención urinaria
- Con riesgo de disminución en la motilidad gastrointestinal
- Con insuficiencia renal.
- Con insuficiencia hepática
- Con miastenia grave.

En un estudio sobre el efecto en el intervalo QT de la Tolterodina tabletas de liberación inmediata, el efecto sobre el intervalo QT pareció ser superior en la dosis correspondiente a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con respecto a los metabolizadores extensivos (ME).

El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben tenerse en cuenta en las decisiones clínicas al momento de prescribir cápsulas de tolterodina de liberación prolongada para pacientes con:

- Prolongación de QT documentada o congénita

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores de la CYP3A4:

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es de 2 mg para pacientes en tratamiento conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol).

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar tolterodina durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se debe evitar la administración de tolterodina durante la lactancia debido a que no existen datos disponibles sobre la excreción en la leche materna en humanos.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

La tolterodina puede producir efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad de la boca, dispepsia y reducción de la lagrimación.

Ensayos Clínicos: A continuación, se incluyen los eventos adversos considerados potencialmente relacionados con el medicamento mediante estudios de las cápsulas de tolterodina.



Infecciones e infestaciones: sinusitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos oculares: visión anormal (entre ellos, acomodación anormal), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico.

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: fatiga.

Se informaron los siguientes eventos adversos durante la vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria.

Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema periférico.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de agravamiento de los síntomas de la demencia (p. ej. confusión, desorientación, delirios) después de que se iniciara un tratamiento con tolterodina en pacientes que consumían inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Nuevas interacciones

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

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

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión CDSv 11Apr2008
- Textos resumidos para caja

Nueva dosificación

Dosis y Vía de Administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin comida y deben ingerirse enteras.

Adultos (incluidos los Ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosis con cápsulas de tolterodina es de 4 mg una vez al día. La dosis diaria total puede reducirse a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Administración en Niños

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.

Administración en Casos de Insuficiencia Renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia renal.

Administración en Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia hepática.

Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes que reciben de forma concomitante ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a cualquiera de los componentes del producto**
- **Retención urinaria**
- **Glaucoma de ángulo estrecho no controlado**
- **Obstrucción gastrointestinal**
- **Retención gástrica**
- **Enfermedad hepática severa**
- **Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales para su uso

La tolterodina debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes

- **Con riesgo de retención urinaria**
- **Con riesgo de disminución en la motilidad gastrointestinal**
- **Con insuficiencia renal.**
- **Con insuficiencia hepática**
- **Con miastenia grave.**

En un estudio sobre el efecto en el intervalo QT de la Tolterodina tabletas de liberación inmediata, el efecto sobre el intervalo QT pareció ser superior en la dosis correspondiente a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con respecto a los metabolizadores extensivos (ME).

El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben tenerse en cuenta en las decisiones clínicas al momento de prescribir cápsulas de tolterodina de liberación prolongada para pacientes con:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Prolongación de QT documentada o congénita
- Pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores de la CYP3A4:

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es de 2 mg para pacientes en tratamiento conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol).

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar tolterodina durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se debe evitar la administración de tolterodina durante la lactancia debido a que no existen datos disponibles sobre la excreción en la leche materna en humanos.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

La tolterodina puede producir efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad de la boca, dispepsia y reducción de la lagrimación.



Ensayos Clínicos: A continuación, se incluyen los eventos adversos considerados potencialmente relacionados con el medicamento mediante estudios de las cápsulas de tolterodina.

Infecciones e infestaciones: sinusitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos oculares: visión anormal (entre ellos, acomodación anormal), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencias, reflujo gastroesofágico.

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: fatiga.

Se informaron los siguientes eventos adversos durante la vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria.

Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema periférico.

Se han informado casos de agravamiento de los síntomas de la demencia (p. ej. confusión, desorientación, delirios) después de que se iniciara un tratamiento con tolterodina en pacientes que consumían inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Nuevas interacciones

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg.

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.2. MICARDIS® AMLO 80 MG/5 MG
MICARDIS® AMLO 80 MG/10 MG**

Expediente : 20017107 / 20017104
Radicado : 20191063016 / 20191063027
Fecha : 04/04/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartán + 5 mg de Amlodipino
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartán + 10 mg de Amlodipino

Indicaciones:

Hipertensión Arterial Primaria.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones.
- Inserto Versión 2019ENE29_V07
- Información Para Prescribir IPP V07

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nueva Posología:

Adultos

MICARDIS® AMLO se debe tomar una vez por día.

Tratamiento de reemplazo

El paciente que recibe telmisartán y amlodipina en comprimidos por separado puede recibir MICARDIS® AMLO con las mismas dosis en un comprimido una vez por día por ser más conveniente o para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Tratamiento adicional

MICARDIS® AMLO está indicado para el paciente cuya presión arterial no está suficientemente controlada con monoterapia de telmisartán o amlodipina.

El paciente tratado con 10 mg de amlodipina que tiene reacciones adversas limitantes de la dosis, tales como edema, puede cambiar por MICARDIS® AMLO 40/5 mg una vez por día para reducir la dosis de amlodipina sin reducir la respuesta antihipertensiva en general esperada.

Tratamiento inicial

El paciente puede iniciar el tratamiento con MICARDIS® AMLO cuando no hay probabilidad de controlar la presión arterial con un solo fármaco. La dosis inicial habitual es 40/5 mg una vez por día. El paciente que necesita mayor disminución de la presión arterial puede empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO 80/5 mg una vez por día.

Si es necesario disminuir aún más la presión arterial luego de 2 semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 80/10 mg una vez por día.

MICARDIS® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para el paciente con insuficiencia renal, incluso el que se encuentra en diálisis. La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Insuficiencia hepática

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





En el paciente con insuficiencia hepática leve a moderada, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución. La posología del telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez por día.

Pacientes ancianos

No es necesario modificar la dosis.

En el paciente anciano, se recomiendan pautas posológicas normales de amlodipina, sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis.

Población pediátrica

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS® AMLO para menores de 18 años, por lo que no se recomienda administrarlo en esta población.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Hipotensión arterial grave
- Shock (incluido el shock cardiogénico)
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej. estenosis aórtica de grado severo)
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio
- El uso concomitante de MICARDIS® AMLO con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis. Es previsible que los pacientes con obstrucciones biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida.

La vida media de la amlodipina se prolonga y los valores del ABC son más elevados en el paciente con una patología hepática; no se han establecido las dosis recomendadas. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipina debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución en esta población.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se administra MICARDIS® AMLO en pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS® AMLO en pacientes con trasplante reciente de riñón.

La amlodipina y el telmisartán no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. MICARDIS® AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o aliskiren, el inhibidor de renina directo, a un antagonista del receptor de angiotensina II) no se recomienda y se debe limitar a cada caso, con monitoreo estrecho de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
En estos casos, y de la misma manera en que actúan otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que presenta estos trastornos.

Angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio

No existen datos que respalden la administración de MICARDIS® AMLO en los casos de angina de pecho inestable y en el transcurso de un infarto de miocardio o dentro del mes de haber tenido infarto de miocardio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparativo con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia de edema pulmonar informada fue superior en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca se deben tratar con precaución.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluida la amlodipina, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda controlar el nivel sérico de potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, con la administración concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (heparina, etc.), puede presentarse un aumento del nivel sérico de potasio. Por esta razón, la coadministración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético con enfermedad coronaria (EC), es decir, paciente con alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular súbita puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) o los

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por ende, sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Pacientes ancianos

En estos pacientes, se recomienda precaución cuando se aumenta la dosis.

Otros

MICARDIS® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina).

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los efectos de MICARDIS® AMLO durante el embarazo y la lactancia no se conocen. A continuación, se describen los efectos de cada uno de los componentes.

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II están contraindicados en el segundo y el tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratógico, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligoamnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de angiotensina II, se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Amlodipina:

No se ha establecido la seguridad de la amlodipina en el embarazo humano.

En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva en dosis altas.

Lactancia

MICARDIS® AMLO está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la excreción de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se excreta en la leche materna.

La amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartílico del 3 a 7 %, con un máximo del 15 %.

Se desconoce el efecto de la amlodipina sobre los lactantes. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes, se debe optar entre interrumpir la lactancia o el tratamiento, tomando en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados con la combinación a dosis fija o con los componentes como monoterapia.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con la combinación de telmisartán y amlodipina.

En estudios preclínicos no se observaron efectos de telmisartán en la fertilidad de machos y hembras.

En algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio, se han informado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes en relación con el efecto potencial de la amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio realizado con ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que el tratamiento puede causar efectos no deseados, como síncope, somnolencia, mareo y vértigo. Por lo tanto, se debe recomendar tomar precauciones al conducir vehículos o manejar maquinaria.

Si el paciente presenta estos efectos adversos, debe evitar realizar esas tareas potencialmente peligrosas.

Nuevas Interacciones:

No se observaron interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos.

Interacciones con la combinación

No se han realizado estudios sobre la interacción medicamentosa entre MICARDIS® AMLO y otras especialidades farmacéuticas.

Otros agentes antihipertensivos

El efecto reductor de la presión arterial que tiene MICARDIS® AMLO puede verse aumentado por la administración concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agentes con potencial reductor de la presión arterial

Según sus propiedades farmacológicas, es previsible que baclofen y amifostina potencien los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, MICARDIS® AMLO incluido. Además, la hipotensión ortostática se puede agravar por el consumo de alcohol, barbitúrico, narcótico o antidepresivo.

Corticoesteroides

Disminuyen el efecto antihipertensivo.

Interacciones con telmisartán

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no produjo interacciones clínicamente significativas con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. En el caso de la digoxina, se observó un aumento del 20 % en el nivel plasmático valle (39 % en un caso) promedio, por lo cual se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de digoxina.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el AUC₀₋₂₄ y C_{máx} del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Se ha informado aumento reversible de la concentración sérica de litio y de la toxicidad en casos de administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

También se han informado casos similares con la administración concomitante con antagonistas de los receptores de angiotensina II, telmisartán incluido. Por lo tanto, se recomienda monitorear el nivel sérico del litio cuando se administra en forma concomitante.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINES no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINES y telmisartán debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado disminución del efecto antihipertensivo de agentes como el telmisartán durante el uso combinado con AINE por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.

Interacciones con amlodipina

El pomelo y el jugo de pomelo

La administración de MICARDIS® AMLO con pomelo o jugo de pomelo no es recomendable porque en algunos pacientes puede aumentar la biodisponibilidad y con ello, aumentar el efecto reductor de la presión arterial.

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de amlodipina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden causar un aumento significativo en la exposición de la amlodipina y, con ello, aumentar el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pk puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede ser necesario el seguimiento clínico y ajuste de la dosis.

Inductores del CYP3A4

Tras la coadministración de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe monitorear la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante la administración concomitante de medicación como después de ella, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

Dantroleno (infusión)

En animales, se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipina en pacientes propensos a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Tacrolimus

Existe el riesgo de que aumenten los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipina, pero el mecanismo

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacocinético no se comprende en su totalidad. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipina a un paciente tratado con tacrolimus requiere que se controlen los niveles sanguíneos de tacrolimus y que se ajuste la dosis de tacrolimus cuando corresponda.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa entre ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes sometidos a trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones valle de ciclosporina (promedio 0 % - 40 %).

Deberá considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal en tratamiento con amlodipina y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR)

Los inhibidores del mTOR, tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos del CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores del mTOR, la amlodipina puede aumentar la exposición de tales inhibidores.

Simvastatina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina y simvastatina 80 mg aumentó la exposición a la simvastatina hasta el 77 % frente a la administración de simvastatina sola. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg por día en los casos de tratamiento con amlodipina.

Más información

En estudios de interacción clínica, la amlodipina no afectó la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina o warfarina.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de MICARDIS® AMLO en 5 estudios clínicos comparativos de más de 3500 pacientes, de los cuales 2500 recibieron telmisartán combinado con amlodipina.

En los estudios clínicos, no se identificaron otras reacciones adversas con la combinación de telmisartán más amlodipina, en comparación con las reacciones adversas de cada uno de los componentes. En general, se observó

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edema periférico, reconocida reacción adversa de la amlodipina, dependiente de la dosis, con una incidencia menor en los pacientes que recibieron la combinación telmisartán/amlodipina que en los que recibieron amlodipina sola.

Las reacciones adversas informadas previamente respecto de uno de los componentes telmisartán o amlodipina también pueden ser reacciones adversas probables de MICARDIS® AMLO, aun cuando no hayan sido observadas en estudios clínicos o durante el período posventa. Por lo tanto, además de las reacciones adversas informadas durante el programa de desarrollo de MICARDIS® AMLO, todas las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de telmisartán o amlodipina se incluyeron en la lista de MICARDIS® AMLO.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan las reacciones adversas derivadas del uso de la combinación telmisartán/amlodipina o del uso de cada uno de los componentes (telmisartán o amlodipina) en los estudios clínicos, o conocidas por la experiencia posventa, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (con desenlace fatal) ²
	Infección de las vías respiratorias superiores ²
	Infección del tracto urinario ²
	Cistitis ^{1,2}
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Leucopenia ³
	Trombocitopenia ^{2,3}
	Anemia ²
	Eosinofilia ²
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ²
	Hipersensibilidad ^{2,3}
Trastornos metabólicos y	Hiperkalemia ²

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nutricionales	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)²
	Hiperglucemia³
Trastornos psiquiátricos	Depresión^{1,2,3}
	Ansiedad^{1,2,3}
	Estado confusional³
	Insomnio^{1,2,3}
	Estado de ánimo alterado³
Trastornos del sistema nervioso	Síncope (desmayo)^{1,2,3}
	Somnolencia^{1,3}
	Mareo^{1,3}
	Trastorno extrapiramidal³
	Hipertonía³
	Migraña¹
	Dolor de cabeza^{1,3}
	Neuropatía periférica^{1,3}
	Parestesia^{1,3}
	Hipoestesia^{1,3}
	Disgeusia^{1,3}
	Temblor^{1,3}
Trastornos oculares	Alteración visual^{2,3}
	Diplopía³
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo^{1,2}
	Tinnitus³
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio³
	Taquicardia ventricular³
	Arritmia³

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Fibrilación auricular³
	Bradicardia^{1,2,3}
	Taquicardia²
	Palpitaciones^{1,3}
Trastornos vasculares	Hipotensión^{1,2,3}
	Hipotensión ortostática^{1,2}
	Rubefacción^{1,3}
	Vasculitis³
Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino	Disnea^{2,3}
	Tos^{1,3}
	Rinitis³
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis³
	Gastritis³
	Dolor abdominal^{1,2,3}
	Diarrea^{1,2,3}
	Vómitos^{1,2,3}
	Hipertrofia gingival^{1,3}
	Dispepsia^{1,2,3}
	Estreñimiento³
	Náusea^{1,3}
	Sequedad de boca^{1,2,3}
	Flatulencia²
	Malestar abdominal²
	Cambio de hábitos intestinales³
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis³
	Ictericia³

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos²</p> <p>La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.</p>
	<p>Aumento de las enzimas hepáticas (mayormente compatible con colestasis)³</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica³
	Síndrome de Stevens-Johnson³
	Angioedema (con desenlace fatal)^{2,3}
	Eritema multiforme³
	Dermatitis exfoliante³
	Erupción provocada por fármacos²
	Erupción epidérmica tóxica²
	Fotosensibilidad³
	Urticaria^{2,3}
	Ecceema^{1,2}
	Eritema^{1,2}
	Exantema^{1,2,3}
	Prurito^{1,2,3}
	Alopecia³
	Púrpura³
Decoloración cutánea³	
Hiperhidrosis^{2,3}	
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia^{1,2,3}
	Dolor de espalda^{1,2,3}
	Dolor en las extremidades (dolor de piernas)^{1,2}

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis)²
	Inflamación articular³
	Espasmos musculares (calambres en las piernas)^{1,2,3}
	Mialgia^{1,2,3}
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida la lesión renal aguda)²
	Nocturia^{1,3}
	Trastorno de la micción³
	Polaquiuria³
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción eréctil^{1,3}
	Ginecomastia³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico^{1,2,3}
	Dolores³
	Edema^{1,3}
	Edema periférico¹
	Astenia (debilidad)^{1,2,3}
	Fatiga^{1,3}
	Malestar^{1,3}
	Enfermedad similar a la gripe²
Laboratorio	Aumento de las enzimas hepáticas^{1,2}
	Aumento de creatinina en sangre²
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre²
	Disminución de hemoglobina²
	Aumento del ácido úrico en sangre^{1,2}
	Aumento de peso³
	Pérdida de peso³

(1) Reacciones adversas de la CDF telmisartán + amlodipina

(2) Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

(3) Reacciones adversas de amlodipina como monoterapia

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. TIOGUANINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Tioguanina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

40 mg de tioguanina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de la leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia granulocítica crónica.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en asociación con:

- La vacuna contra la fiebre amarilla.
- Fenitoína para la profilaxis.

Este medicamento generalmente no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Este medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la tioguanina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La tioguanina es un agente citotóxico.

El uso de este medicamento debe realizarse como parte de protocolos terapéuticos actualizados y por terapeutas experimentados en leucemia.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tioguanina se puede usar en todas las etapas antes del tratamiento de mantenimiento: en ciclos cortos como la inducción, la consolidación o la intensificación.

La vacunación con una vacuna viva es probable que cause infecciones en individuos inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con una vacuna viva. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben vacunarse con la vacuna viva durante al menos tres meses después del final de la quimioterapia.

Efectos hematológicos

El tratamiento con tioguanina causa la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia (ver efectos hepáticos). La anemia es menos frecuente.

La aplasia medular es fácilmente reversible si el tratamiento con tioguanina se interrumpe lo suficientemente pronto.

En los casos raros de pacientes con deficiencia genética de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tratados con tioguanina, está indicada una estrecha vigilancia debido a la posibilidad de un rápido desarrollo de la mielosupresión.

Este efecto hematológico se puede exacerbar al administrar de forma conjunta la inhibición de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina (ver sección 4.5).

Algunos laboratorios tienen pruebas para identificar la deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa. Pero no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave para desarrollar mielosupresión.

Por lo tanto, sigue siendo necesaria una estrecha vigilancia del hemograma.

Después de la administración de la terapia de inducción en las leucemias mieloides agudas, con frecuencia se observa aplasia de la médula ósea. Es importante que se establezca un tratamiento y cuidado adecuados.

Los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora son particularmente susceptibles a desarrollar infecciones.

Durante la administración de la terapia de inducción, particularmente cuando ocurre una rápida lisis celular, el paciente debe ser manejado adecuadamente para prevenir la hiperuricemia, la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía renal. Hiperuricemia.

Vigilancia

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que la tioguanina es altamente mielosupresora, es necesario realizar recuentos sanguíneos durante la inducción de la remisión y monitorear de cerca a los pacientes durante su tratamiento.

A medida que el número de leucocitos y plaquetas continúa disminuyendo después de suspender el tratamiento, es necesario detener temporalmente la administración de tioguanina 40 mg.

Efectos hepaticos

El uso de tioguanina 40 mg, expone a los pacientes a un alto riesgo de toxicidad hepática que se manifiesta por daño endotelial vascular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tioguanina a largo plazo. Esta toxicidad hepática se observó en una proporción significativa de la población pediátrica tratada con tioguanina, como parte de la terapia de mantenimiento para la leucemia linfoide aguda u otro uso a largo plazo. Esta toxicidad hepática es más común en sujetos masculinos. Esta toxicidad hepática suele manifestarse por un síndrome clínico de enfermedad veno oclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y várices esofágicas). Las características histopatológicas relacionadas con esta toxicidad hepática son esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal.

En caso de toxicidad hepática demostrada, el tratamiento con tioguanina debe interrumpirse, ya que los signos clínicos y los síntomas relacionados con esta toxicidad son reversibles.

Vigilancia

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con hemogramas y controles semanales de la función hepática. Las manifestaciones tempranas de toxicidad hepática son signos de hipertensión portal, como la trombocitopenia desproporcionada con la neutropenia y la esplenomegalia.

Síndrome de Lesch-Nyhan

La enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa es responsable de convertir la tioguanina en su metabolito activo, por lo que es posible que los pacientes con esta enzima, como los que tienen síndrome de Lesch-Nyhan,

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sean resistentes a este medicamento. La resistencia a la azatioprina se ha demostrado en dos niños con síndrome de Lesch-Nyhan, azatioprina y tioguanina con un metabolito activo común.

Exposición UV

Los pacientes tratados con tioguanina son más sensibles al sol. La exposición al sol y la radiación UV deben ser limitadas y se debe recomendar a los pacientes que usen ropa protectora y se apliquen filtros solares con un alto factor de protección.

Intolerante a la lactosa

Los pacientes con intolerancia a la lactosa deben ser informados de que tioguanina 40 mg contiene una pequeña cantidad de lactosa. Este fármaco está contraindicado en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Debido a su mecanismo de acción, la tioguanina administrada durante el embarazo puede tener efectos perjudiciales en el embrión y el feto. El uso de ese medicamento debe evitarse tanto como sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Cada vez, será necesario evaluar los beneficios esperados del tratamiento para la madre en relación con los riesgos potenciales para el embrión y el feto.

Al igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se debe recomendar un método anticonceptivo eficaz si una de las personas de la pareja se trata con tioguanina 40 mg.

Alimentación

Ningún estudio ha demostrado el paso de tioguanina o sus metabolitos en la leche materna.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se recomienda la lactancia materna en las madres tratadas con tioguanina 40 mg.

Fertilidad

Los signos de teratogenicidad de tioguanina 40 mg, en humanos son equívocos. Al igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se debe recomendar una anticoncepción eficaz si uno de sus compañeros recibe el tratamiento con el comprimido de tioguanina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles sobre el efecto de la tioguanina en la capacidad para conducir o usar máquinas. Los efectos farmacológicos del medicamento no predicen un efecto negativo en estas actividades.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación

La dosis exacta y la duración del tratamiento dependerán de la naturaleza y la dosis de otros agentes citotóxicos asociados con tioguanina 40 mg.

Adultos

En adultos y en la población pediátrica, se utilizaron dosis de 60 a 200 mg / m² de superficie corporal por día (en una o dos dosis).

Población pediátrica

Las dosis más utilizadas en la población pediátrica son de 60 a 100 mg / m² de superficie corporal por día.

Ancianos

No hay una recomendación específica.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tioguanina 40 mg se usó en pacientes ancianos con leucemia aguda en dosis similares a las usadas en adultos.

Paciente con insuficiencia renal o hepática.

La dosis disminuirá en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes tratados con tioguanina a las dosis habituales y con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tienen un mayor riesgo de toxicidad grave. De ahí la necesidad generalmente de reducir las dosis. Sin embargo, la dosis de inicio óptima para pacientes homocigotos con deficiencia de TPMT no es fija.

La mayoría de los pacientes heterocigotos con deficiencia de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de tioguanina, pero algunos pueden necesitar una reducción de sus dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de pacientes con función hepática.

Modo de administración

Vía oral

Interacciones

Interacciones comunes a todos los citotóxicos.

Debido al aumento del riesgo trombótico de enfermedades tumorales, el uso de la terapia anticoagulante es común. La gran variabilidad de la coagulabilidad intraindividual durante estas condiciones, junto con la posibilidad de una interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, impone, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles INR.

Asociaciones contraindicadas.

Fenitoína (introducida en la profilaxis del efecto convulsivo de ciertos medicamentos contra el cáncer).

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de convulsiones al disminuir la absorción digestiva de fenitoína por parte del citostático.

Descrito para doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato.

Vacuna contra la fiebre amarilla.

Riesgo de enfermedad mortal de la vacuna generalizada.

Asociaciones desaconsejadas

Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla) Riesgo de enfermedad vacuna generalizada, posiblemente mortal.

Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunocomprometidos por la enfermedad subyacente.

Usar vacuna inactivada cuando esté presente (poliomielitis).

Asociaciones sujetas a precauciones de uso.

Fenitoína (en caso de tratamiento previo con quimioterapia).

Riesgo de convulsiones al disminuir la absorción digestiva de fenitoína por el citotóxico.

Descrito para doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato.

Combinar temporalmente una benzodiazepina anticonvulsiva.

Durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o radioterapia, aumenta el riesgo de supresión de la médula ósea.

Asociaciones a tener en cuenta.

Derivados 5-ASA

Mesalazina, olsalazina, sulfasalazina (ver sección 4.4).

Ciclosporina (descrita para la doxorubicina, etopósido).

Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Tacrolimus (extrapolado de ciclosporina).

Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Asociaciones a no ser consideradas.

Alopurinol

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no requiere una reducción de la dosis de tioguanina, como es el caso de la mercaptopurina y la aziatioprina.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Tioguanina 40 mg generalmente se usa en combinación durante la quimioterapia. Como resultado, es difícil describir los efectos secundarios atribuibles a este medicamento solo.

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de frecuencia de los efectos adversos:

Muy común (> 1/10 es decir, 10%)

Frecuente (> 1/100, es decir, 1% y <1/10, es decir, <10%)

Poco frecuentes (> 1/1000, es decir, 0,1% y <1/100, es decir, <1%)

Raras (> 1/10 000, es decir, 0.01% y <1/1000, es decir, <0.1%)

Muy raros (<1 / 10,000 o <0.01%).

Sistemas de organos	Frecuencia	Efectos Indeseables
Trastornos hematológicos y enfermedades del sistema linfático.	Muy comun	Insuficiencia medular (incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estomatitis, condición gastrointestinal
	Raro	Necrosis gastrointestinal y perforación gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Muy comun	Enfermedad venooclusiva hepática: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis Hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas y trombocitopenia. Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y aumento de gamma-glutamyl transferasa, ictericia, fibrosis portal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raro	Necrosis hepática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Frecuente	Hiperuricemia
Trastornos renales y urinarios.	Frecuente	Hiperuricosuria y nefropatía urática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Frecuencia conocida	no Fotosensibilidad

Descripción de una selección de eventos adversos:

Trastornos hepatobiliares

La toxicidad hepática se observa con frecuencia y se manifiesta por daño endotelial vascular después del tratamiento de mantenimiento o tratamiento prolongado con tioguanina; estas condiciones de uso están, por lo tanto, desalentadas.

Además, la toxicidad hepática manifiesta por la enfermedad veno-oclusiva (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia tierno, el aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o con signos y síntomas de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Pueden ocurrir niveles aumentados de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa, así como ictericia. Las características histopatológicas asociadas con esta toxicidad en el hígado son una esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal.

Estos signos y síntomas de toxicidad hepática son reversibles al interrumpir el tratamiento con tioguanina a corto o largo plazo.

Se han notificado casos raros de necrosis hepática en pacientes tratados con altas dosis de tioguanina y anticonceptivos orales que consumen alcohol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

El informe de los efectos secundarios sospechosos después de la aprobación del medicamento es importante. Permite la monitorización continua de la relación beneficio / riesgo del fármaco.

Sobredosis

Síntomas y signos clínicos.



El principal efecto tóxico se observa en la médula ósea. La toxicidad hematológica suele ser mayor en la sobredosis crónica que en el caso de una ingestión única de tioguanina 40 mg.

Tratamiento

Como no hay un antídoto específico, será necesario controlar de cerca el hemograma y optar por un tratamiento adecuado que, según el caso, requiera una transfusión de sangre. El manejo adicional debe seguir las indicaciones clínicas o recomendaciones del centro nacional de control de envenenamientos.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10

3.1.13.2. HIDROXIDO DE ALUMINIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos HIDRÓXIDO DE ALUMINIO, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:
Cada 100 mL contienen 6,15 g de hidroxido de aluminio
Cada tableta contiene 234 mg de hidroxido de aluminio

Forma farmacéutica:
Suspensión oral
Tableta oral

Indicaciones:

Antiácido gástrico.

Contraindicaciones:

No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones:

Estenosis pilórica, enfermedad de Alzheimer

El hidróxido de aluminio es un astringente y puede causar constipación, especialmente en pacientes ancianos. En dosis elevadas puede producir obstrucción intestinal.

Dosis excesivas o dosis habituales en pacientes con dieta pobre en folatos, puede llevar a una depleción de fósforo acompañada de un aumento de la resorción ósea e hipercalciuria, con riesgo de osteomalacia.

Las sales de aluminio en general no son bien absorbidas por el tracto gastrointestinal, y por lo tanto, los efectos sistémicos son raros en pacientes con función renal normal. Sin embargo, debe tenerse precaución en pacientes con alteración crónica de la función renal ya que la administración prolongada de aluminio a estos pacientes puede exacerbar o iniciar el desarrollo de osteomalacia y encefalopatía (demencia o convulsiones).

En casos de insuficiencia renal es conveniente no emplear dosis elevadas del medicamento, durante períodos prolongados de tiempo, sin la adecuada supervisión médica.

Embarazo y lactancia

No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas ni de estudios certeros de teratogenicidad en animales. Bajo estas condiciones es conveniente no administrar este medicamento si los beneficios potenciales no superan los riesgos para el feto.

No se han registrado hasta la fecha elementos para pensar que pudieran ocurrir efectos indeseables durante el embarazo o la lactancia. Sin embargo, conviene tener en cuenta la posibilidad de problemas ligados a una disminución de la absorción del hierro, fluoruros y fosfatos.

Dosificación y grupo etario:

➤ Tableta oral

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salvo indicación del médico, se recomienda 2 a 3 comprimidos 1 a 2 horas luego de las comidas y al acostarse.

No administrar más de 12 comprimidos en 24 horas y no utilizar esta dosis máxima por más de 2 semanas.

➤ **Suspensión oral**

1 a 2 cucharadas (10 a 20 ml) administradas 4 veces al día: una hora después de cada comida y antes de acostarse.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

El hidróxido de aluminio evita la correcta absorción de las tetraciclinas, por lo que no es conveniente su administración simultánea.

Los compuestos de aluminio utilizados como antiácidos interactúan con una variedad de otros medicamentos tanto por acción sobre el pH y el vaciado gástrico como por adsorción y formación de complejos no absorbibles. Las interacciones pueden minimizarse administrando el antiácido y cualquier otra medicación separados por un periodo de 2 a 3 horas.

Reacciones adversas:

Metabólicas: los efectos secundarios son raros y se producen durante tratamientos prolongados, con dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal: hipofosfatemia, osteomalacia y osteoporosis con probabilidad de fracturas.

Digestivas: en algunos pacientes, el hidróxido de aluminio puede ocasionar un efecto astringente.

Neurológicas: en pacientes dializados se informaron raros casos de trastornos neurológicos por elevación de las concentraciones de aluminio en la sustancia gris.

Condicion de venta: Sin formula facultativa

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.3. NISTATINA + ÓXIDO DE ZINC (CREMA Y UNGÜENTO)

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Nistatina + Óxido de Zinc en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentraciones incluidas en norma farmacológica:

- 100000 UI/2g + 2%
- 2.272% + 40%
- 100000UI + 0.2g/g – 100000 UI + 2%
- 50000 UI/g + 2%
- 100000 UI + 0.2g/g
- 100000 UI/ g + 2%

Forma farmacéutica:

Crema
Ungüento

Indicaciones:

Antimicótico, protector cutáneo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones:

Las preparaciones tópicas que contienen nistatina no son adecuadas para el tratamiento de las dermatosis debidas a dermatofitos (tinea/tiña) e infecciones sistémicas u oftálmicas.

En tratamientos para el área genital y anal, puede reducir la resistencia a la tracción y comprometer la seguridad de los condones.

Debido a la alta osmolaridad de la nistatina, no se recomienda para bebés prematuros muy bajos de peso e inmaduros.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se conocen efectos sobre el embarazo y la lactancia. La nistatina apenas se absorbe a través de la piel o las membranas mucosas intactas a dosis terapéuticas. La nistatina no atraviesa la placenta y no se espera su paso a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones:

No se conocen interacciones medicamentosas.

Reacciones Adversas:

Las siguientes frecuencias se utilizan en la evaluación de eventos adversos: muy frecuentes (> 1/10), comunes (> 1/100 a <1/10), infrecuentes (> 1/1000 a <1/100), infrecuentes (> 1 / 10,000 a <1 / 1,000), muy raro (<1 / 10,000), desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Raras: erupción, prurito.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones alérgicas a los principios activos o excipientes.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar 2-3 veces al día, por la mañana, al medio día y por la tarde; en bebés hasta 4 veces al día antes de cada cambio de pañal.

Debe usarse por un mínimo de 1 semana, en promedio 2-4 semanas, más si es necesario.

Vía de Administración:

Tópica (Externa)

Condición de Venta:

Venta Libre

Adicionalmente, la concentración de los principios activos y formas farmacéuticas fueron incluidos en Norma Farmacológica

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.4. RIFAMICINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo rifamicina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada 100 ml de solución tópica contiene 1 g de rifamicina (1%).

Forma farmacéutica:

Solución tópica en spray.

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de infecciones cutáneas secundarias a quemaduras.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las rifamicinas o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos, incluyendo reacciones alérgicas graves y crisis de broncoespasmo severas.

En casos de infecciones que no responden después de un tiempo razonable de administración, debe ser revalorado el esquema de tratamiento.

Como con otros antibióticos, el uso prolongado de rifamicina puede tener como consecuencia el sobrecrecimiento de organismos susceptibles (especialmente estafilococos). La reevaluación periódica del paciente es esencial en estos casos. En caso de presentarse superinfección, interrumpir inmediatamente el tratamiento e iniciar las medidas terapéuticas adecuadas. La administración de rifamicina se debe limitar a un período determinado de tiempo y, cuando sea posible, se deben indicar dosis bajas y alternar el uso con otros agentes terapéuticos.

El uso prolongado puede producir sensibilización.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar su aplicación sobre grandes áreas, en la zona cercana a la parte interna de la oreja o el contacto con el tejido nervioso.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Puede usarse durante el embarazo únicamente si el potencial beneficio para la madre supera el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No usar durante la lactancia. No hay suficientes datos sobre la excreción de rifamicina en leche materna.

Dosificación y Grupo Etario:

Solo para uso externo.

Rifamicina puede combinarse con la administración sistémica de otros antibióticos.

Se recomienda realizar entre 3 a 4 aplicaciones diarias. La dosis puede incrementarse si es necesario.

Vía de Administración:

Tópica (externa).

Interacciones:

Fueron informadas interacciones con anticoagulantes, ciclosporina y anticonceptivos orales durante el uso sistémico. La interacción con ciclosporina también se observó en casos de tratamiento tópico con rifamicina.

Informar a las usuarias de anticonceptivos orales o sistémicos, que durante el tratamiento con rifamicina deben cambiar a un método no hormonal para la prevención del embarazo.

Reacciones adversas:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La rifamicina produce una coloración rojo-naranja en los tejidos y/o fluidos corporales (piel, dientes, lengua, orina, heces, saliva, esputo, lágrimas, sudor y fluido cerebroespinal). Los lentes de contacto, los dientes y las dentaduras postizas pueden quedar manchados permanentemente.

Se han reportado casos raros de reacciones dolorosas o alérgicas en el sitio de aplicación.

También, se han presentado casos excepcionales de reacciones sistémicas graves de hipersensibilidad, inclusive shock y reacciones anafilácticas, después de la aplicación tópica en soluciones de continuidad de la piel o en otras áreas del cuerpo.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.5. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ácido acetilsalicílico en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada cápsula blanda contiene 150 mg de ácido acetilsalicílico.

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de ácido acetilsalicílico.

Cada tableta contiene 150 mg de ácido acetilsalicílico.

Forma farmacéutica:

Cápsula blanda.

Tableta recubierta.

Tableta.

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario. Útil en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

Contraindicaciones:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los excipientes, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a la tartrazina (reacción cruzada).**
- **Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.**
- **Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.**
- **Insuficiencia hepática severa.**
- **Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).**
- **Discrasias sanguíneas, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.**
- **Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).**
- **Pacientes con broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales o edema angioneurótico que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.**
- **Niños menores de 12 años con cuadros febriles NO DEBEN usar este producto.**
- **Tercer trimestre del embarazo.**
- **Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis mayores a 15 mg/semana.**

Advertencias y Precauciones:

No se recomienda para uso antiinflamatorio, analgésico o antipirético.

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.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas,

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

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 esteroideos, antidepressivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se considere 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.

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

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe de interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Éste medicamento debe ser administrado bajo estrecha supervisión médica en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria. Los salicilatos sólo deben tomarse durante el primer y segundo trimestre del embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de los estudios epidemiológicos, sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. Se cree que el riesgo de malformación cardiovascular aumentaba desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha resultado en un aumento de pérdidas pre- y post- implantación así como de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

El uso de salicilatos en los 3 primeros meses del embarazo se ha asociado en varios estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de malformaciones (paladar hendido, malformaciones cardíacas). Con dosis terapéuticas normales, este riesgo parece ser bajo.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;

a la madre y el recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que produce retraso o prolongación del parto

Su uso está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo debido a que puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A pesar de que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis altas puede dar lugar a efectos secundarios tales como mareo o indisposición, dada la reducida cantidad de ácido acetilsalicílico administrada con este preparado, no es de esperar la aparición de tales efectos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Se recomienda administrar 150 mg cada día.

Los comprimidos deben tragarse enteros con suficiente líquido, preferentemente durante las comidas.



En caso de olvido se puede administrar con otra comida del mismo día. Si ya ha transcurrido un día entero, se debe continuar el tratamiento, sin que sea necesario administrar la cápsula olvidada.

Dosis superiores no han mostrado mayor eficacia y aumentan el número de complicaciones

Pacientes de edad avanzada

No es necesario reducir la dosis en pacientes de edad avanzada. Se debe usar con precaución en estos pacientes ya que tienen un mayor riesgo de efectos secundarios.

Insuficiencia renal y hepática

Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa.

Niños

El ácido acetilsalicílico no debe usarse en niños menores de 12 años bajo ninguna circunstancia.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas:

Metotrexato (en dosis > 15 mg / semana)

El uso concomitante de los fármacos metotrexato y ácido acetilsalicílico aumenta la toxicidad hematológica del metotrexato, ya que el ácido acetilsalicílico reduce el aclaramiento renal del metotrexato. Por lo tanto, el uso concomitante de metotrexato en dosis mayores a 15 mg por semana está contraindicado.

Combinaciones que requieren precaución:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Metamizol: metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar falla renal aguda, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (betabloqueadores): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los betabloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón alfa: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- alfa.

Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de



litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Metotrexato (en dosis <15 mg / semana): los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs, especialmente en pacientes con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado, debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre: aumento de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento de glucosa, paracetamol y proteínas totales; reducción de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina; reducción de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

Orina: Reducción de estriol; reducción de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.



Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripa o varicela).

Trastornos hepato biliares: hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	- cefalea
Trastornos del sistema nervioso:	- mareos
Trastornos psiquiátricos:	- confusión
Trastornos del oído y del laberinto:	- tinnitus, sordera
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	- sudoración
Trastornos renales y urinarios:	- insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico:

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por la aspirina o enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso:

Hemorragia cerebral e intracraneal.
Mareos, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos:

Edema, hipertensión y fallo cardiaco.

Trastornos vasculares:

Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.6. VINCRISTINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo vincristina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene: 1 mg de vincristina.

Cada vial de 2 ml de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene: 2 mg de vincristina.

Cada vial de solución inyectable contiene: 1 mg de vincristina.

Cada ml de solución inyectable contiene: 1 mg de vincristina.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Solución inyectable.

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, incluyendo el linfoma de Burkitt, tumor de Wilms, neuroblastoma, retinoblastoma y sarcomas, carcinoma pulmonar de células pequeñas y mamario.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al sulfato de vincristina o a cualquiera de los excipientes.**
- **Administración por vía intratecal.**
- **Pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.**
- **Pacientes que estén recibiendo radioterapia en zona hepática.**
- **Embarazo.**

Advertencias y Precauciones:

El sulfato de vincristina es para uso intravenoso exclusivamente. No debe administrarse por vía intramuscular, subcutánea, ni intratecal. La administración intratecal de vincristina puede ser mortal.

El sulfato de vincristina solo debe usarse bajo estricta supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento con productos citotóxicos.

Se debe tener cuidado para evitar el contacto del sulfato de vincristina con los ojos, porque puede provocar una irritación severa o la formación de úlceras en la córnea (especialmente si el medicamento se administra bajo presión). Si esto

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurre, se deben enjuagar los ojos, inmediatamente, con abundante cantidad de agua. Se debe consultar a un médico u oftalmólogo si persiste la irritación de los ojos.

En caso de contacto accidental sobre la piel, lávese abundantemente con agua y luego con un jabón suave y enjuague bien. Debe evitarse la extravasación. Si se produce una extravasación, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y la posible dosis restante debe inyectarse en una vena diferente. La inyección local de hialuronidasa 250 UI / ml (1 ml) subcutánea alrededor de la lesión y la aplicación de calor moderado en el lugar donde se produjo la extravasación puede ayudar a dispersar el medicamento y limitar las molestias y la posible celulitis a un mínimo.

Se recomiendan medidas profilácticas para la prevención del estreñimiento, como una dieta adecuada y el uso de laxantes, en particular, la lactulosa.

La vincristina debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos cardíacos isquémicos.

Si se presenta una leucemia que afecte al sistema nervioso central, será necesaria la administración adicional de otros agentes quimioterápicos, puesto que el sulfato de vincristina parece no atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades adecuadas.

Alteraciones neurológicas: La neurotoxicidad es la reacción adversa más importante y limitante del sulfato de vincristina. Parece estar relacionada con la dosis y puede verse incrementada con el uso concomitante de otros agentes neurotóxicos, irradiación de la médula espinal o enfermedad neuromuscular previa. Por ello, es necesaria una evaluación clínica periódica para determinar si se requiere un ajuste de dosis.

Alteraciones hematológicas: Después de la administración de vincristina, se puede presentar una disminución en el recuento de leucocitos o de plaquetas, particularmente cuando alguna terapia previa o la enfermedad misma hayan reducido la función de la médula ósea. Por consiguiente, debe efectuarse un estudio sanguíneo completo antes de la administración de cada dosis. Aunque la granulocitopenia no está frecuentemente asociada a la terapia con sulfato de vincristina se deberá estar alerta para detectar cualquier signo de infección. Si apareciera granulocitopenia durante el tratamiento o se produjeran síntomas de

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección, deberán tenerse en consideración antes de continuar la administración de la siguiente dosis de sulfato de vincristina.

Nefropatía por urato:

- Se han notificado nefropatías agudas por urato en el tratamiento con sulfato de vincristina. Durante la inducción de la remisión en leucemia aguda puede producirse hiperuricemia, por eso, los niveles de ácido úrico deben ser determinados frecuentemente durante las tres o cuatro primeras semanas de tratamiento y se deben tomar las medidas adecuadas para impedir una nefropatía por urato (hidratación adecuada, alcalinización de la orina y/o administración de alopurinol).
- Dado que se ha observado retención urinaria en pacientes en tratamiento con vincristina, la administración de otros fármacos que causen retención urinaria, particularmente en ancianos, debe ser suspendida, si es posible, durante los primeros días de la administración de vincristina.

Deterioro hepático: El deterioro de la función hepática o ictericia pueden justificar un ajuste de dosis, ya que el sulfato de vincristina se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis. Una enfermedad hepática que reduzca significativamente la excreción biliar puede dar como resultado un aumento de la gravedad de las reacciones adversas.

Alteraciones respiratorias: Se han notificado casos de dificultad respiratoria y broncoespasmo grave después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones han tenido lugar con más frecuencia cuando el alcaloide de la vinca se ha empleado en combinación con la mitomicina-C y podrían ser graves cuando existe una alteración pulmonar previa. Estas reacciones pueden iniciarse desde unos minutos a varias horas después de inyectar el alcaloide de la vinca y pueden aparecer hasta incluso dos semanas después de la dosis de mitomicina. Puede presentarse disnea progresiva que requiera tratamiento crónico. En estos casos, no se debe volver a administrar vincristina.

Tumores malignos secundarios al tratamiento: Pacientes que recibieron sulfato de vincristina en combinación con otros antineoplásicos, con potencial carcinogénico conocido, han desarrollado tumores malignos secundarios al tratamiento. No se ha determinado el papel del sulfato de vincristina en la aparición de estos tumores. Tras la administración intraperitoneal del mismo en ratas y ratones no se observaron evidencias de carcinogenicidad, si bien, se trata de un estudio limitado.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ototoxicidad: Con el tratamiento con alcaloides de la vinca se han notificado casos de daño vestibular y auditivo del octavo nervio craneal, que puede producir sordera total o parcial, temporal o permanente y alteraciones del equilibrio. Por este motivo, habrá de prestarse especial atención cuando el sulfato de vincristina se administre en combinación con otros agentes ototóxicos tales como los compuestos que contienen platino.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Vincristina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Aunque no se dispone de estudios adecuados y bien controlados, el sulfato de vincristina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

No existe una adecuada información sobre la seguridad del sulfato de vincristina durante el embarazo, ni sobre su efecto sobre la fertilidad. No se ha establecido su potencial teratogénico ni su efecto sobre el feto.

Si las pacientes quedaran embarazadas durante el tratamiento, deben ser advertidas sobre los peligros potenciales para el feto.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En distintas especies animales, el sulfato de vincristina puede inducir efectos teratogénicos, así como mortalidad embrionaria a dosis que no son tóxicas para el animal preñado.

Lactancia

Se desconoce si el sulfato de vincristina se excreta en la leche materna. Debido a las reacciones adversas que podría producir en el lactante, se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento.

Fertilidad

No se ha podido demostrar de forma concluyente el carácter mutagénico de este producto a través de análisis *in vitro* e *in vivo*. No existen estudios en humanos sobre cómo afecta a la fertilidad el tratamiento en monoterapia con

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sulfato de vincristina. Informes clínicos de estudios en hombres y en mujeres sometidos a tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos entre los que se incluía sulfato de vincristina revelan que en pacientes en edad pospuberal puede producir azoospermia y amenorrea. Cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes en edad prepuberal, es mucho menos probable que cause azoospermia permanente y amenorrea. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas para hombres y mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la discontinuación del mismo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas después de la administración de vincristina, al no haber sido evaluado de forma sistemática el efecto del sulfato de vincristina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dosificación y Grupo Etario:

El sulfato de vincristina sólo se debe administrar por vía intravenosa. Si se administra por vía intratecal es letal.

Adultos

El sulfato de vincristina debe administrarse una vez a la semana. La dosis usual es de 1,4 mg/m² de superficie corporal por semana hasta un máximo de 2 mg.

Población pediátrica

La dosis usual es de 1,5 mg/ m² a 2,0 mg/m² de superficie corporal una vez a la semana.

En niños que pesen 10 kg o menos, la dosis inicial es de 0,05 mg/kg administrada 1 vez a la semana.

Pacientes de edad avanzada

Aunque no es necesaria una pauta posológica distinta a la del adulto, se deberá considerar la posible función hepática alterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de sulfato de vincristina en pacientes que tengan un valor de bilirrubina directa en suero superior a 3 mg/100 ml. Dado que el sulfato de vincristina se excreta por la bilis se deberá considerar un ajuste de dosis en caso de obstrucción biliar.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con otras condiciones que requieren ajuste de dosis

Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con enfermedad neuromuscular pre-existente, en pacientes que estén en tratamiento con fármacos potencialmente neurotóxicos y/o en pacientes que estén en tratamiento concomitante con voriconazol.

Forma de administración

Este fármaco debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa (I.V.) como inyección directa en una vena o a través de un sistema de perfusión intravenosa con solución salina normal o solución glucosada, según sea más adecuado para el paciente. La inyección puede completarse en 1 minuto aproximadamente. Además, deberá hacerse con precaución para evitar la infiltración al tejido subcutáneo.

La administración de vincristina deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

Se deberá tener un extremo cuidado al calcular y administrar la dosis de sulfato de vincristina ya que la sobredosis puede tener resultados muy graves o incluso mortales.

El sulfato de vincristina se ha administrado bajo muy diferentes esquemas de dosificación y en combinación con otros muchos fármacos. Debido al estrecho rango entre los niveles terapéutico y tóxico, y a la variabilidad de la respuesta, la dosis deberá ser siempre minuciosamente ajustada, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

Vía de Administración:
Intravenosa.

Interacciones:

Alopurinol: El alopurinol puede incrementar la incidencia de citotoxicidad inducida por depresión de la médula ósea.

Fenitoína: La administración oral o intravenosa simultánea de fenitoína y poliquimioterapia antineoplásica que incluya vincristina puede reducir las

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones sanguíneas del anticonvulsivante e incrementar la actividad convulsiva. Puede ser necesario un ajuste de dosis de la fenitoína (basado en las determinaciones seriadas de sus niveles en sangre) cuando se utiliza en combinación con el sulfato de vincristina. La contribución de vincristina a esta interacción no se ha determinado con certeza. La interacción puede deberse a la disminución de la absorción de la fenitoína o al aumento en la velocidad de su metabolismo y eliminación.

L-asparaginasa: La administración de L-asparaginasa antes de la administración de vincristina puede disminuir el aclaramiento hepático de ésta, por lo que si estos fármacos se utilizan en combinación, el sulfato de vincristina debe administrarse de 12 a 24 horas antes que el enzima para disminuir la toxicidad.

Radioterapia: Cuando sea necesaria la administración conjunta de quimioterapia y radioterapia, se deberá posponer la administración de sulfato de vincristina hasta que se haya completado la radioterapia.

Mitomicina-C: Tras la administración conjunta de sulfato de vincristina y mitomicina-C se han notificado casos de dificultad respiratoria y broncoespasmo grave. Estas reacciones se han producido con más frecuencia cuando existía disfunción pulmonar previa.

Digoxina: La absorción de digoxina puede reducirse en pacientes tratados con quimioterapia. En algunos pacientes, por lo tanto, el efecto terapéutico de la digoxina puede reducirse. Por lo tanto, se necesita precaución cuando se administran tales combinaciones y puede ser necesario un ajuste de la dosis de digoxina.

Ciclosporina, Tacrolimus: Puede producirse una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 y de la glicoproteína P: Los alcaloides de la vinca son metabolizados por la isoenzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y son sustratos para la P-glicoproteína. Por lo tanto, pueden producirse concentraciones plasmáticas aumentadas de vincristina cuando los inhibidores de CYP3A4 y P-glicoproteína, como por ejemplo ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, ciclosporina, nifedipina y nefazodona, se administran concomitantemente. La administración concomitante de

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



itraconazol y vincristina se ha asociado con una aparición temprana y/o una mayor gravedad de los efectos adversos neuromusculares. Aunque no hay estudios *in vivo* ni *in vitro*, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, incluido el sulfato de vincristina, pudiendo llegar a provocar neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda considerar un ajuste de dosis de sulfato de vincristina.

Fármacos neurotóxicos: La neurotoxicidad del sulfato de vincristina puede verse aumentada con la administración concomitante de otros fármacos neurotóxicos. Por ello, puede ser necesario un ajuste de dosis del sulfato de vincristina.

Fármacos ototóxicos: La ototoxicidad del sulfato de vincristina puede verse aumentada con la administración concomitante de otros fármacos ototóxicos, tales como los compuestos que contienen platino.

Vacunas de virus muertos: Debido a que el sistema inmunológico normal se puede suprimir debido al tratamiento con vincristina, la formación de anticuerpos por parte del cuerpo puede reducirse como una reacción a la vacuna.

Vacunas de virus vivos: Debido a que el sistema inmunitario normal se puede suprimir debido al tratamiento con vincristina, la administración concomitante de una vacuna de virus vivos puede mejorar la replicación y los efectos secundarios de la vacuna de virus y / o la formación de anticuerpos por parte del cuerpo como una reacción a la vacuna puede ser reducida; estos pacientes solo deben ser inmunizados con la mayor precaución después de una evaluación cuidadosa del estado hematológico del paciente y solo con la aprobación del médico tratante. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de su último tratamiento de quimioterapia.

Reacciones adversas:

En general, las reacciones adversas son reversibles y están relacionadas con la dosis y con la dosis acumulativa. La reacción adversa más frecuente es la alopecia, y las reacciones adversas más problemáticas son de origen neuromuscular.

Cuando se emplean dosis únicas semanales, reacciones adversas como granulocitopenia, neuralgias y estreñimiento son, por lo general, de corta

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duración (menos de 7 días). Cuando se reduce la dosis, dichas reacciones pueden disminuir o desaparecer. La gravedad parece aumentar cuando se administra la cantidad calculada del medicamento, en dosis fraccionadas. Otras reacciones adversas, tales como alopecia, pérdida de sensibilidad, parestesia, dificultad en la marcha, marcha atáxica, arreflexia tendinosa profunda y pérdida de masa muscular, pueden persistir por lo menos mientras continúe la terapia.

La disfunción sensitivomotora generalizada puede volverse progresivamente más grave con la continuación del tratamiento. En la mayoría de los casos, dichas reacciones desaparecen aproximadamente seis semanas después de suspender el tratamiento, pero en algunos pacientes los trastornos neuromusculares pueden persistir durante un tiempo prolongado. El crecimiento del cabello de nuevo puede producirse mientras la terapia de mantenimiento continúa.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas por frecuencia y por clase de órgano o sistema MeDRA. Las frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a , anemia					Granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica ^b , angioedema ^b
Trastornos endocrinos						Secreción inadecuada de la hormona antidiurética ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia, apetito disminuido					Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso ^d	Parálisis del nervio peroneo ^e , parestesia		Coma			Parálisis, convulsión ^f , parálisis

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						múltiple de pares craneales ^g , pérdida de sensibilidad, arreflexia, neuralgia, dolor de glándula salival, lesión de nervios, nistagmo, ataxia, alteración del equilibrio, alteración de la marcha, mareo, cefalea
Trastornos oculares						Ceguera transitoria, atrofia óptica ^h
Trastornos del oído y del laberinto						Sordera ⁱ , vértigo
Trastornos cardiacos						Infarto de miocardio ^j , enfermedad de las arterias coronarias ⁱ
Trastornos vasculares						Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo				Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ^k , dolor abdominal, vómitos, náuseas	Íleo paralítico, diarrea				Perforación intestinal, necrosis gastrointestinal, ulceración bucal
Trastornos hepato biliares						Enfermedad hepática por oclusión venosa ^m

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia					Erupción ^b
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, dolor óseo	Dolor de mandíbula				Atrofia muscular, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria ⁿ				Nefropatía por urato, poliuria, disuria, vejiga urinaria atónica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Pirexia, reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

- a. Cuando existe trombocitopenia al iniciarse el tratamiento, esta puede mejorar antes de la aparición de la remisión medular.
- b. Notificados en pacientes que recibieron sulfato de vincristina como parte de regímenes poliquimioterápicos.
- c. Manifestado por una elevada excreción urinaria de sodio acompañada de hiponatremia, enfermedad renal o adrenal, hipotensión y deshidratación.
- d. Con frecuencia limitantes de la dosis.
- e. Manifestada como ptosis del pie y marcha atáxica.
- f. Con frecuencia acompañada de hipertensión.
- g. Afecta particularmente a los músculos extraoculares y laríngeos.
- h. Con ceguera.
- i. Temporal o permanente.
- j. Notificados en asociación con regímenes poliquimioterápicos que incluían sulfato de vincristina cuando se administraron a pacientes previamente tratados con radiación mediastínica.
- k. El estreñimiento puede adoptar la forma de retención en la parte superior del colon y se puede constatar que el recto está vacío durante la exploración física.
- l. El íleo paralítico puede presentarse sobre todo en niños y se resolverá con la suspensión temporal del sulfato de vincristina y con tratamiento sintomático.
- m. Especialmente en niños.
- n. La administración de otros fármacos que causen retención urinaria (particularmente en ancianos) debe suspenderse, si es posible, durante los primeros días de la administración de vincristina.



Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Informes clínicos de hombres y en mujeres sometidos a tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos entre los que se incluía sulfato de vincristina revelan que en pacientes en edad pospuberal se puede producir azoospermia y amenorrea. Cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes en edad prepuberal, es mucho menos probable que cause azoospermia permanente y amenorrea.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.7. BICARBONATO DE SODIO 10MEQ/10ML AMPOLLA PARA INYECCIÓN

Radicado : 20191057596

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo bicarbonato de sodio en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 10 ml contienen 10mEq de Bicarbonato de Sodio, equivalente a 10mEq de Sodio.

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable.

Indicaciones:

Acidosis metabólica en situaciones de extrema urgencia, en acidosis respiratoria. Hiperpotasemia.

Manejo de algunas intoxicaciones tales como las producidas por antidepresivos, barbituricos, entre otros o cuando se requiera alcalinización de la orina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Alcalosis metabólica y respiratoria.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipocalcemia. El descenso del calcio ionizado que se produce al corregir la acidosis puede provocar tetania.
- Hipernatremia.
- Depleción de potasio y cloro

Advertencias y precauciones:

- La administración de Bicarbonato de sodio solo es necesaria en casos graves de Acidosis metabólica (pH <7.20) o cuando no es posible determinar la causa de la acidosis.
- No se debe corregir completamente la acidosis, permitiendo que los mecanismos compensatorios fisiológicos completen la corrección.
- Debe realizarse una análisis de gases arteriales, pH arterial/venoso y niveles de Dióxido de carbono, antes y durante el curso del tratamiento para minimizar la posibilidad de sobredosis.
- Se debe realizar análisis de electrolitos séricos antes y durante el tratamiento para minimizar el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas debido a la disminución de calcio y potasio sérico.
- No usar venas del cuero cabelludo.
- Se debe prevenir la extravasación, ya que puede ocasionar necrosis, ulceración en el lugar de la inyección.
- Se debe garantizar una adecuada ventilación pulmonar para asegurar la excreción de CO₂.
- Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, estados edematosos, insuficiencia renal grave o en pacientes que reciben corticosteroides o corticotropina.

Interacciones:

Corticosteroides: Se debe administrar con precaución corticosteroides debido a su capacidad de retener agua y sodio.

Tetraciclinas: la alcalinización de la orina, incrementa la excreción renal de las tetraciclinas, especialmente Doxiciclina.

Diuréticos: el uso de diuréticos como Furosemida, Bumetanida, Acido etacrínico y tiazidas en pacientes que reciben Bicarbonato de Sodio, puede ocasionar Alcalosis hipoclorémica.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potasio: El uso asociado de suplementos de potasio y Bicarbonato de sodio, puede conllevar a la reducción de los niveles séricos de potasio, debido a la incorporación hacia el interior de las células.

Litio: la administración de bicarbonato de sodio acelera la excreción renal del litio, dando lugar a una disminución de la acción terapéutica de éste.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo y Lactancia

No se ha establecido la seguridad del bicarbonato de sodio en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, la administración intravenosa debe ser usada únicamente cuando el beneficio supera el riesgo para el feto o lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplica.

Reacciones Adversas:

La administración de bicarbonato sódico en dosis elevadas o a administrada rápidamente, puede provocar reacciones adversas como alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia, acidosis paradójica intracelular y del líquido cefalorraquídeo, hipotensión, hipernatremia e hiperosmolaridad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Alcalosis metabólica
- Hipocaliemia
- Hipocalcemia
- Tetania
- Acidosis láctica
- Hipernatremia
- Estado hiperosmolar

Trastornos psiquiátricos

- Cambios de humor
- Irritabilidad

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso

- Hipertonía
- Hemorragia cerebral

Trastornos cardiacos

- Arritmia

Trastornos vasculares

- Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Hipoxia

Trastornos gastrointestinales

- Diarrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Fatiga
- Edema
- Necrosis en el lugar de la inyección
- Úlcera en el lugar de la inyección
- Descamación en el lugar de la inyección

Acidosis paradójica intracelular y del líquido cefalorraquídeo:

La administración demasiado rápida de bicarbonato sódico produce una elevación transitoria de la presión parcial de CO₂, el cual difunde hacia las células y el líquido cefalorraquídeo más rápidamente que el bicarbonato, pudiendo provocar una acidosis paradójica intracelular y del líquido cefalorraquídeo acompañada esta última por una disfunción neurológica (delirio, depresión y coma).

Sobredosis

Puede ocurrir cuando la administración del fármaco es excesiva o demasiado rápida, o cuando se administra en pacientes con insuficiencia

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



renal, conduciendo al desarrollo de alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia, acidosis paradójica intracelular y del líquido cefalorraquídeo, hipotensión, hipernatremia e hiperosmolaridad.

En caso de sobredosis deberá suspenderse la administración del fármaco e iniciar la corrección del desequilibrio electrolítico.

Si se ha producido una alcalosis grave inducida por el bicarbonato, puede efectuarse un tratamiento con una sal de calcio por vía parenteral (por ejemplo, gluconato cálcico) para controlar la tetania, y/o con un agente acidificante (como cloruro amónico).

Es importante que el tratamiento de la alcalosis metabólica inducida por la administración inadecuada de bicarbonato se realice en función de las necesidades específicas de cada paciente.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Bicarbonato de sodio se determina en función de la intensidad de la acidosis, de las determinaciones de laboratorio (pH, pCO₂, bicarbonato, anión gap en sangre arterial), y de la edad, peso y condición clínica del paciente.

La dosis no debe superar el 50% del déficit calculado ya que el grado de respuesta del organismo a una dosis determinada de bicarbonato de sodio no siempre es predecible, debido a la acción retardada de los mecanismos fisiológicos de compensación. Por este motivo se recomienda que durante la terapia se monitorice frecuentemente el estado ácido-base.

Adultos y mayores de 12 años

Paro cardiaco: dosis inicial de 1 mEq/kg (1 ml/kg de bicarbonato sódico al 8,4%). Seguido de 0.5mEq/kg (0.5 ml/kg de bicarbonato sódico al 8,4%)

Post resucitación: la dosis se determinará en base a los reportes de laboratorio (pH, PaCO₂ y cálculo del déficit de base).

En acidosis graves en casos menos críticos, la dosis inicial es de 2-5 mEq/kg administrada en perfusión durante 4-8 horas. Las siguientes



La salud
es de todos

Minsalud

dosis se determinarían en función de la respuesta del paciente mediante evaluación de laboratorio.

Niños menores de 12 años

Dosis de 1mEq/kg kg (1 ml/kg de bicarbonato sódico al 8,4%) administrada mediante inyección intravenosa lenta.

Neonatos y prematuros

Se recomienda que los neonatos reciban una dilución 1:1 de una inyección de bicarbonato de sodio al 8,4% y una inyección de glucosa al 5% (solución final al 4,2%) para evitar la hipertonicidad, sin exceder los 8 mEq/kg diarios.

**Adulto mayor (ancianos)
Igual que para los adultos.**

**Vía de Administración:
Intravenosa.**

**Condición de Venta:
Con formula facultativa.**

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10.

3.1.13.8. LENALIDOMIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo lenalidomida en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada cápsula dura contiene: 25 mg de lenalidomida.

Cada cápsula dura contiene: 15 mg de lenalidomida.

Cada cápsula dura contiene: 10 mg de lenalidomida.

Cada cápsula dura contiene: 5 mg de lenalidomida.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene: 25 mg de lenalidomida.

Cada cápsula contiene: 15 mg de lenalidomida.

Cada cápsula contiene: 10 mg de lenalidomida.

Cada cápsula contiene: 5 mg de lenalidomida.

Forma farmacéutica:

Cápsula dura

Cápsula.

Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q.

En Mieloma Múltiple en combinación con dexametasona.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, pomalidomida, o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.**
- **Embarazo.**
- **Lactancia.**
- **Menores de 18 años.**

Advertencias y Precauciones:

Toxicidad embrionaria y fetal

Lenalidomida es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

Lenalidomida sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con lenalidomida.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de lenalidomida, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben lenalidomida y por hasta 28 días después de discontinuar lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman lenalidomida no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con lenalidomida y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a lenalidomida.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal, lenalidomida sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar lenalidomida a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.

Toxicidad hematológica

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Indicar a los pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Los pacientes que toman lenalidomida deben realizarse recuentos sanguíneos completos al inicio, y luego, de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman lenalidomida en combinación con dexametasona para Mieloma múltiple (MM) deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman lenalidomida para el síndrome mielodisplásicomielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224)

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con lenalidomida. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con lenalidomida y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó trombosis venosa profunda (TVP) como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd [tratamiento continuo], Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas] y MPT [grupo de melfalán/prednisona/talidomida], respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de embolia pulmonar (EP) fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio 1,7% y el Accidente cerebrovascular (ACV) 2,3% aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continua, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continua y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas Rd Continua y Rd18 combinada. Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben lenalidomida.

Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Aumento de mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único lenalidomida aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de lenalidomida. Lenalidomida no está indicada ni tampoco recomendada para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían lenalidomida, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LMA (Leucemia Mieloide Aguda) y síndromes mielodisplásicos (SMD). El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM (mieloma múltiple recién diagnosticado) que recibían lenalidomida en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT o trasplante autólogo de células madre (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de lenalidomida /dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.



Los pacientes que recibieron terapia con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con lenalidomida de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con lenalidomida.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de lenalidomida si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones Alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves. Se han notificado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas.

Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Lenalidomida no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En pacientes con reacciones de llamarada de Grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva a \leq Grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con lenalidomida. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lenalidomida o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo (factor estimulante de colonias de granulocitos), se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

Lenalidomida puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Lenalidomida es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



huesos, anormalidades externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anormalidades del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardiacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones. Derive a la paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Uso en madres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en Poblaciones Específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Lenalidomida se ha utilizado en estudios clínicos de MM (mieloma múltiple) en pacientes de hasta 91 años.

Por lo menos luego de una terapia previa: de los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



entre los grupos con lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron lenalidomida /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes \leq 65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de lenalidomida. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

NDMM: En términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (Rd Continua: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de reacciones adversas (p. ej., todas las reacciones adversas, reacciones adversas de grado 3/4, reacciones adversas graves) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (\leq 75 años). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en el sistema corporal de Trastornos generales y afecciones del sitio de administración se informaron de manera consistente con una frecuencia más alta (con una diferencia de al menos 5%) en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluida la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos y los trastornos del sistema renal y urinario (incluida la insuficiencia renal) también se informaron de forma leve, pero constante, con mayor frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Infecciones e infestaciones, Trastornos cardíacos, Trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de reacciones adversas grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Las reacciones adversas serias se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

Lenalidomida ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de lenalidomida. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía.

Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir lenalidomida. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anormalidad en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de lenalidomida durante esta evaluación.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que la toman. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuarla, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman lenalidomida no pueden donar esperma.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de lenalidomida para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con lenalidomida debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

Mieloma Múltiple en combinación con dexametasona

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

• Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

• *Trombocitopenia*

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

• **Neutropenia**

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando los neutrófilos

Pauta recomendada

una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 25 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

• ***Etapas de reducción de la dosis***

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días del 1 al 28, cada 28 días

• ***Trombocitopenia***

Cuando las plaquetas

Pauta recomendada

Disminuyen a $< 25 \times 10^9/l$

Interrumpir el tratamiento con

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lenalidomida

Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento

Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

- **Neutropenia**

Cuando los neutrófilos

Pauta recomendada

Disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$

Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con lenalidomida.

- **Reacción de exacerbación tumoral**

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio del médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado ≤ 1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de grado 1 y 2.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

- **Población pediátrica**

Lenalidomida no se debe utilizar en menores de 18 años, dado que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos pacientes.

- **Población de edad avanzada**

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad.

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLCr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLCr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLCr} < 60$ ml/min)	10 mg cada 24 horas ¹
Insuficiencia renal grave (CLCr <30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg cada 48 horas
Insuficiencia renal terminal (CLCr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg cada 24 horas. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.



- 1 La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 > CLcr <60 ml/min)	Dosis inicial	5 mg cada 24 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 24 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	5 mg cada 48 horas (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg cada 48 horas (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	Dosis inicial	5 mg tres veces por semana (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras		

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la diálisis	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
-------------	--------------------	--

* Etapas de reducción de la dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas de lenalidomida deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:



Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg una vez al día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %-28,2 %]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Estatinas

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se administran estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rhabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Reacciones adversas:

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- **neumonía (9,8 %)**
- **insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

- **Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).**
- **Neutropenia de grado 4.**

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), estreñimiento (40,5 %), diarrea (38,5 %),



calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía [◇] , infección de las vías respiratorias altas [◇] , infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , nasofaringitis, faringitis, bronquitis [◇] Frecuentes Sepsis [◇] , sinusitis [◇]	Frecuentes Neumonía [◇] , infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , celulitis [◇] , sepsis [◇] , bronquitis [◇]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma basocelular [◇] Carcinoma epidermoide de piel ^{◇,*}	Frecuentes Leucemia mieloide aguda [◇] , síndrome mielodisplásico [◇] , carcinoma epidermoide de piel ^{◇,**} Poco frecuentes Leucemia aguda de células T [◇] , carcinoma basocelular [◇] , síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia [◇] , trombocitopenia [◇] , anemia [◇] , trastorno hemorrágico,	Muy frecuentes Neutropenia [◇] , trombocitopenia [◇] , anemia [◇] ,

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	<p>leucopenias</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril[◇], pancitopenia[◇]</p> <p>Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica</p>	<p>leucopenias</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril[◇], pancitopenia[◇], anemia hemolítica</p> <p>Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Hipopotasemia[◇], hiperglucemia, hipocalcemia[◇], disminución del apetito, pérdida de peso</p> <p>Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación[◇], hipercalcemia⁺</p>	<p>Frecuentes Hipopotasemia[◇], hiperglucemia, hipocalcemia[◇], diabetes mellitus[◇], hipofosfatemia, hiponatremia[◇], hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Muy frecuentes Depresión, insomnio</p> <p>Poco frecuentes Pérdida de la libido</p>	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea</p> <p>Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio</p>	<p>Frecuentes Accidente cerebrovascular[◇], mareos, síncope</p> <p>Poco frecuentes Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral</p>
Trastornos oculares	<p>Muy frecuentes Cataratas, visión borrosa</p> <p>Frecuentes</p>	<p>Frecuentes Cataratas</p> <p>Poco frecuentes</p>

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	Disminución de la agudeza visual	Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular [◇] , bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo) [◇] , fibrilación auricular [◇] , insuficiencia cardiaca congestiva [◇] , taquicardia, insuficiencia cardiaca [◇] , isquemia de miocardio [◇]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. [◇] Frecuentes Hipotensión [◇] , hipertensión, equimosis	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. [◇] Frecuentes Vasculitis Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea [◇] , epistaxis	Frecuentes Distrés respiratorio [◇] , disnea [◇]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea [◇] , estreñimiento [◇] , dolor abdominal [◇] , náuseas, vómitos, dispepsia Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por	Frecuentes Diarrea [◇] , estreñimiento [◇] , dolor abdominal [◇] , náuseas, vómitos

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	<p>úlceras pépticas y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiiflitis</p>	
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática[◇]</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático</p>	<p><u>Frecuentes</u> Colestasis[◇], pruebas anormales de la función hepática[◇]</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito</p> <p><u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p><u>Frecuentes</u> Exantemas</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo[◇], dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda[◇]), artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo[◇], dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda[◇])</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda)[◇]</p> <p><u>Frecuentes</u> Hematuria, retención urinaria,</p>	<p><u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal</p>

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	<p>incontinencia urinaria</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido</p>	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Muy frecuentes</u> Fatiga[◇], edema (incluido edema periférico), pirexia[◇], astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)</p> <p><u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Fatiga[◇], pirexia[◇], astenia</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva</p>	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p><u>Frecuentes</u> Caídas, contusión</p>	

◇ Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

+ Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.

* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida#

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇]	Muy Frecuentes Neumonía [◇] Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia [◇] , neutropenia [◇] , leucopenias	Muy frecuentes Trombocitopenia [◇] , neutropenia [◇] , leucopenias Frecuentes Neutropenia febril [◇]
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia [◇] , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo ^{◇,-}
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo [◇] , fibrilación auricular [◇] , insuficiencia cardiaca [◇]

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [◊]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea [◊] , dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◊] , náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda [◊] y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda [◊]
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◊]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de		<u>Frecuentes</u> Caídas

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	de de	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
procedimientos terapéuticos			

◊ **Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.**

~ **La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.**

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

• **Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)**

○ **Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo**

○ **Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo**

○ **Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo**

• **Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos**

○ **Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida**

○ **Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida**

○ **Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida**



Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuencia no conocida</u> Rechazo del trasplante de órganos sólidos	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
	citolítica/colestásica mixta	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco frecuentes</u> Angioedema <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.9. AMBRISENTAN

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ambrisentan en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:
5 y 10 mg

Forma farmacéutica:
Tabletas

Indicaciones:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como Grupo 1, clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos.

Embarazo.

Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

Lactancia materna.

Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis).

Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol).

Función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan. Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotales. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos.

No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica.

Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con ambrisentan. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente).

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo.

Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada.

Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor dentro del primer mes tras el inicio del tratamiento.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Uso concomitante con otros medicamentos

Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo. Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas.

Lactancia materna

Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan.

Fertilidad masculina

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan. Aunque en el estudio ARIES-E no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.

Posología

Ambrisentan en monoterapia

Ambrisentan se debe tomar por vía oral, se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Ambrisentan en combinación con tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Volibris se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo **AMBITION**, los pacientes recibieron 5 mg de ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad. Cuando se utilizó en combinación con tadalafilo, los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo.

Dependiendo de la tolerabilidad, la dosis de tadalafilo se aumentó a 40 mg después de 4 semanas y la dosis de ambrisentan se aumentó a 10 mg después de 8 semanas. Más del 90% de los pacientes alcanzaron estas dosis. Dependiendo de la tolerabilidad, las dosis también se podrían haber disminuido.

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); se debe iniciar el tratamiento con cautela en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de ambrisentan.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN)).

Población pediátrica

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

No se dispone de datos (para datos disponibles en animales jóvenes).

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas.

Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

La coadministración de ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a ambrisentan en voluntarios sanos. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de ambrisentan. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se coadministra con ciclosporina A (ver sección 4.2). Dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rifampicina

La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a ambrisentan tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día 8, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de ambrisentan. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan.

Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP

La eficacia y seguridad de ambrisentan cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej. prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP.

No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con estos fármacos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta.

Anticonceptivos orales

En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con ambrisentan 10 mg administrado una vez al día, no afectaron significativamente a la farmacocinética de una dosis única de etinilestradiol y noretindrona, componentes de un anticonceptivo oral

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinado. Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina

En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina. La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan.

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP).

Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata, también mostraron que ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2. La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única.

Reacciones Adversas:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ambrisentan en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1.200 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se incluye, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas. También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (ARIES-E y AMBITION (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para ambrisentan en combinación con tadalafilo. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. También se presentan datos de farmacovigilancia rutinaria.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años en ensayos clínicos a corto plazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea

Trastornos cardíacos

Común: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Común: Ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con Ambrisentán.

Trastornos gastrointestinales

Común: Dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: Retención de líquidos, Edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del Ambrisentán en más de 500 pacientes con PAH. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico

Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Mareo y cefalea

Trastornos cardíacos

Muy común: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Muy común: Rubefacción (incluyendo bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

Trastornos oculares

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Descripción de las reacciones adversas

Descenso de hemoglobina

En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos. La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan. A lo largo de ensayos clínicos en Fase 3 de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con ambrisentan y se detectaron en la 4ª semana (descenso de 0,83 g/dL); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con ambrisentan tuvieron disminuciones en la hemoglobina $\geq 15\%$ de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales del área de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis:

No hay experiencia en pacientes HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a



10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal.

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión. En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

**Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.**

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 7.9.0.0N60

3.1.13.10. PRIMIDONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PRIMIDONA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:
Cada tableta contiene 250 mg de primidona.**

**Forma farmacéutica:
Tableta**

**Indicaciones
Anticonvulsivante**

Contraindicaciones

**Hipersensibilidad al principio activo primidona, fenobarbital o cualquiera de los excipientes.
Porfiria aguda intermitente.**

Precauciones y advertencias

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

La primidona no es eficaz en las ausencias y las crisis mioclónicas que a veces pueden agravarse.

Debido a su efecto sedante, se recomienda iniciar el tratamiento con primidona a la dosis más baja, administrada por la noche, aumentando la dosis gradualmente.

Este medicamento debe administrarse con precaución y la dosis puede reducirse en niños, ancianos, pacientes en mal estado general o con insuficiencia renal, hepática o respiratoria.

Crisis agravadas

La introducción de un fármaco antiepiléptico puede, en casos raros, ser seguido por un resurgimiento de la crisis o la aparición de un nuevo tipo de crisis en el paciente, independientemente de las fluctuaciones observadas en ciertas enfermedades epilépticas. En el caso de la primidona, las causas de estos empeoramientos pueden ser: una elección inapropiada de medicamentos para las convulsiones o el síndrome epiléptico del paciente, una modificación del tratamiento antiepiléptico concomitante o una interacción farmacocinética con él, toxicidad o sobredosis. Puede que no haya otra explicación que una reacción paradójica.

Interrupción brusca del tratamiento.

La interrupción repentina de la terapia antiepiléptica efectiva puede provocar convulsiones y un estado de daño, especialmente en casos de adicción al alcohol.

La primidona tiene un fuerte efecto depresor del SNC. Se metaboliza parcialmente a fenobarbital. Después de una administración prolongada, existe un riesgo de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia después de un cese abrupto del tratamiento.

Prevención de deficiencias vitamínicas.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La primidona también puede alterar el metabolismo de la vitamina D y predisponer al paciente al desarrollo de una enfermedad ósea. La suplementación con vitamina D puede ser necesaria durante el tratamiento prolongado con primidona.

La anemia megaloblástica puede desarrollarse y requerir la interrupción del tratamiento con primidona. Esta condición puede responder a la administración de ácido fólico y / o vitamina B12.

Riesgo de suicidio

Se han informado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos aleatorizados, controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también mostró un ligero aumento en el riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconocen las causas de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo de primidona.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar cualquier signo de ideación y comportamiento suicida y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen consejo médico si ocurren pensamientos y comportamientos suicidas.

Reacciones cutáneas graves.

Casos de reacciones cutáneas potencialmente peligrosas para la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o el síndrome de Lyell, se han notificado con primidona.

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas afecciones y vigilarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas.

El riesgo de SSJ y NET es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Si hay signos y síntomas de SJS o NET (p. Ej., Erupción progresiva, a menudo con lesiones de la mucosa), se debe suspender el tratamiento con primidona. El diagnóstico temprano y el cese inmediato de cualquier medicamento sospechoso conducen a mejores resultados en el manejo de SSJ o NET. Una interrupción temprana se asocia con un mejor pronóstico.



Si un paciente desarrolla SSJ o NET con primidona (o fenobarbital), nunca se debe restablecer la primidona en este paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres.

La primidona no debe usarse en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, a menos que no haya un tratamiento alternativo menos teratogénico. Si una mujer en edad fértil comienza el tratamiento, se controlará el embarazo y se le informará sobre el riesgo de exposición durante el embarazo. En vista de los riesgos teratogénicos y mutagénicos, los hombres y mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 5 meses después de interrumpir el tratamiento.

Debido a la naturaleza enzimática inducible de la primidona, se puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y / o progesterona. Si la asociación es necesaria, utilice un método adicional de tipo mecánico.

Si se considera el embarazo, el tratamiento con primidona debe interrumpirse a menos que no haya una alternativa terapéutica menos teratogénica.

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general: Se debe dar consejo médico a las mujeres en edad fértil con una reevaluación regular del tratamiento por un especialista. Deben ser informados, antes del inicio del tratamiento, de la necesidad de anticipar un proyecto de embarazo. Cuando una mujer está considerando el embarazo, la necesidad de un tratamiento antiepiléptico debe ser reevaluada y debe implementarse un seguimiento adecuado. La terapia de combinación antiepiléptica puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia; este riesgo varía según los fármacos antiepilépticos administrados conjuntamente y es, en particular, más importante si la terapia de combinación incluye valproato.

En mujeres tratadas por epilepsia, debe evitarse el cese abrupto del tratamiento antiepiléptico, ya que puede provocar la recurrencia de convulsiones que pueden tener graves consecuencias para la madre y el feto.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgos relacionados con la primidona:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con efectos teratogénicos (incluida la hendidura palatina), embrio-letales y neuroconductuales. En la especie humana, el fenobarbital (metabolito de la primidona) puede causar un riesgo de malformación aproximadamente 3 veces mayor que el de la población general, que es del 2-3%, especialmente labio y / o paladar hendido, malformaciones cardíacas e hipospadias. También se han reportado dismorfia facial, microcefalia e hipoplasia de las uñas y los dedos. Los datos publicados sugieren una relación dosis-respuesta, pero esto queda por confirmar.

Los estudios sobre trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenobarbital en el útero son contradictorios. Sin embargo, tanto estos como los casos de trastornos del desarrollo neurológico informados en niños expuestos en el útero a fenobarbital no permiten excluir un riesgo.

La primidona atraviesa la placenta y las concentraciones maternas y neonatales son similares.

Sobre la base de estos datos, la primidona no debe usarse en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, excepto en ausencia de una alternativa terapéutica menos teratogénica.

En mujeres en edad fértil:

Se recomienda utilizar alternativas terapéuticas que sean menos teratogénicas; Si se inicia tratamiento con primidona:

- **Asegúrese de que la mujer en edad fértil no esté embarazada;**
- **Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos de usar primidona durante el embarazo y la necesidad de anticipar un proyecto de embarazo.**
- **Los pacientes deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 5 meses después de interrumpir el tratamiento. Debido a la naturaleza inducible enzimática de la primidona, el tratamiento puede llevar al fracaso de los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y / o progesterona. Si la asociación es necesaria, utilice un método adicional de tipo mecánico.**

Si una mujer está planeando un embarazo y en mujeres embarazadas:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se recomienda una visita previa a la concepción;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento, excepto en la ausencia de una alternativa terapéutica menos teratogénica;
- El paciente debe estar completamente informado de los riesgos;

Si después de la reevaluación, el tratamiento con primidona debe mantenerse durante el embarazo:

- Debe administrarse la dosis mínima efectiva. Se recomienda un control regular de las concentraciones plasmáticas para ajustar la dosis.
- La efectividad de la suplementación con ácido fólico no está respaldada hasta la fecha en mujeres expuestas a primidona durante el embarazo. Sin embargo, dado su efecto beneficioso en otras situaciones, se puede proponer a una dosis de 5 mg / día 1 mes antes y 2 meses después de la concepción.
- Se debe introducir atención prenatal especializada centrada en las malformaciones descritas anteriormente. La detección de malformaciones será la misma ya sea que el paciente reciba o no ácido fólico.

Antes de dar a luz / al recién nacido:

Los medicamentos antiepilépticos que inducen enzimas a veces pueden causar que el recién nacido de la madre tratada presente:

- Un síndrome hemorrágico que puede ocurrir durante el parto o en los primeros días de vida. Las mujeres bajo terapia anticonvulsiva deben recibir terapia profiláctica con vitamina K durante un mes antes y durante el parto, así como al recién nacido después del parto.
- Alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la mineralización ósea, que la suplementación de la madre con vitamina D durante el 3er trimestre parece poder prevenir.
- Síntomas relacionados con la impregnación del recién nacido con este medicamento, incluida la sedación, la hipotonía y la succión deficiente.
- Raramente: síndrome de abstinencia moderado (movimientos anormales, succión ineficaz).

Seguimiento postnatal / en niños:

En caso de exposición durante el embarazo, se debe establecer una estrecha vigilancia del desarrollo neuroconductual del niño y, si es necesario, debe implementarse la atención adecuada.



Lactancia

No se recomienda debido a la posibilidad de sedación que puede llevar a dificultades de succión que conducen a una curva de mal peso en el período neonatal inmediato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debido al riesgo de somnolencia, visión deficiente y mayor tiempo de reacción, la primidona tiene una influencia importante en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con primidona debe iniciarse con la dosis más baja, administrada por la noche, para minimizar los eventos adversos neurológicos y digestivos que pueden ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento.

Si la primera dosis es bien tolerada, la dosis diaria debe dividirse en 2 dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche.

La concentración sérica de primidona se mantiene así por encima del umbral terapéutico a lo largo del día.

El tratamiento debe ser siempre personalizado. En muchos pacientes, la primidona se puede administrar como monoterapia. En algunos casos, sin embargo, la primidona debe combinarse con otros fármacos antiepilépticos u otro tratamiento sintomático.

En algunos pacientes, puede ser aconsejable administrar una dosis más alta cuando las convulsiones son más frecuentes. Por ejemplo:

- (1) si los ataques son nocturnos, toda o la mayor parte de la dosis diaria se puede administrar por la noche;
- 2) Si las convulsiones están asociadas con un evento en particular, como el inicio de la menstruación, un ligero aumento en la dosis apropiada es a menudo beneficioso.

Dosificación

Dosis inicial: suele ser de 125 mg en una dosis única por la noche. Luego, cada 3 días, la dosis diaria se incrementa en 125 mg hasta que el paciente reciba 500 mg al día. Luego, cada 3 días, la dosis diaria se incrementa desde 250 mg hasta

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el control de las convulsiones o hasta la dosis máxima tolerada que puede alcanzar 1.5 g por día.

Dosis de mantenimiento:

	Tabletas (250 mg)	Miligramos
Adultos	3 - 6	750 - 1,500

Población pediátrica

Dosis inicial: suele ser de 125 mg en una dosis única por la noche. Luego, cada 3 días, la dosis diaria se incrementa en 125 mg hasta que el paciente reciba 500 mg al día. Luego, cada 3 días, la dosis diaria se incrementa de 125 mg hasta el control de las convulsiones o hasta la dosis máxima tolerada en el niño.

Dosis de mantenimiento:

	Tabletas (250 mg)	miligramos
Niños menores de 2 años.	1 - 2	250 - 500
Niños de 2 a 5 años.	2 - 3	500 - 750
Niños de 6 a 10 años.	3 - 4	750 - 1,000
Niños mayores de 10 años	3 - 6	750 - 1,500

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que la eliminación renal de primidona se reduce en pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y el monitoreo de los parámetros biológicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que el metabolismo hepático de primidona se reduce en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y el control de los parámetros biológicos.

Vía de administración:

Oral

Interacciones:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tanto la primidona como su metabolito principal, la fenobarbitona, se metabolizan y también inducen la actividad de las enzimas hepáticas, principalmente el sistema enzimático CYP 450 3A4.

Los agentes que inhiben el sistema enzimático CYP 450 3A4, como el cloranfenicol, el felbamato, el nelfinavir *, el metronidazol y el valproato de sodio pueden aumentar los niveles plasmáticos de primidona administrada de forma concomitante y su metabolito, la fenobarbitona.

Además, la hierba de San Juan induce el sistema enzimático CYP450 y puede resultar en una reducción de los niveles plasmáticos de primidona administrada concomitantemente y de su metabolito principal, la fenobarbitona.

La unión a la proteína de la teofilina puede afectar la unión a la fenobarbitona, afectando los niveles de fenobarbitona libre.

La terapia con primidona también puede llevar a una farmacocinética alterada en los fármacos administrados concomitantemente, cuyo metabolismo puede aumentar y provocar una disminución de los niveles plasmáticos y / o una vida media más corta. Estos medicamentos incluyen andrógenos*, antagonistas beta, carbamazepina, ciclosporina, clozapina, cloranfenicol, corticosteroides/glucocorticosteroides, ciclofosfamida, dicumarínicos, digitoxina*, doxiciclina, etosuxamida, etopósido, felbamato, granisetron, lamotrigina, losartán, metadona*, metronidazol, mianserina, montelukast*, nelfinavir*, nimodipina, anticonceptivos orales, oxcarbazepina, fenitoína, quinidina, rocuronio, valproato de sodio, tiagabina, teofilinas, topiramato, antidepresivos tricíclicos, vecuronio, warfarina y zonisamida.

Primidona inhibe la glucoronidación de paracetamol* y puede aumentar la hepatotoxicidad de paracetamol.

El efecto depresor del SNC de Primidona es aditivo a los de otros depresores del SNC, como el alcohol, los opiáceos y los barbitúricos.

Las interacciones anteriores son potencialmente clínicamente significativas.

**La inclusión de estas interacciones farmacológicas se han documentado con fenobarbital, sin embargo, como el metabolito activo principal de primidona es fenobarbital, es probable que estas sean aplicables a primidona.*

Reacciones adversas

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al inicio del tratamiento, los efectos secundarios más comunes son somnolencia, mareos y ataxia; Pueden desaparecer con el mantenimiento del tratamiento y / o reducción de la dosis.

Ocasionalmente puede ocurrir una reacción idiosincrásica que puede causar problemas de visión, náuseas, dolor de cabeza, mareos, vómitos, nistagmo y ataxia; estos síntomas suelen ser transitorios, incluso cuando son graves. En caso de forma aguda y grave, el tratamiento debe interrumpirse.

La clasificación de las reacciones adversas observadas según su frecuencia es la siguiente: muy raras (<1 / 10,000), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuencia no conocida	Anemia megaloblástica*, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Síndrome de hipersensibilidad: reacciones multisistémicas, a menudo acompañadas de fiebre, erupción cutánea, hipereosinofilia y lesión hepática.
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas, trastornos de la libido, adicción
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Somnolencia, apatía, ataxia, visión borrosa, nistagmo, dolor de cabeza, mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Frecuencia no conocida	Reacciones alérgicas que afectan en particular a la piel, que pueden incluir erupciones maculopapulares, morbiliformes o escarlatiniformes,
	Muy raro	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, exantema similar al lupus
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos.	Frecuencia no conocida	Artralgia, enfermedad de Dupuytren, osteomalacia**, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración.	Frecuencia no conocida	Anorexia, fatiga, irritabilidad.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones	Frecuencia no conocida	Elevación de las enzimas hepáticas ***, incluida la gamma-glutamil transferasa (gamma GT) y la fosfatasa alcalina
-----------------	------------------------	---

* La primidona puede causar anemia megaloblástica que requiere la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden responder al tratamiento con ácido fólico y / o vitamina B12.

** La suplementación con vitamina D puede ser necesaria en caso de un tratamiento prolongado con primidona, ya que puede aumentar el catabolismo de la vitamina D. El mecanismo por el cual la primidona altera el metabolismo óseo no se ha identificado.

*** La elevación de las enzimas hepáticas, debido a la naturaleza de inducción enzimática de la primidona, generalmente no tiene importancia clínica.

Condicion de venta: Con formula facultativa

3.1.13.11. ÁCIDO TRANEXÁMICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ácido tranexámico en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta contiene: 500 mg de ácido tranexámico.

Forma farmacéutica:

Tableta.

Indicaciones:

Antifibrinolítico. Está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo:

- **Intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria.**
- **Menorragias.**
- **En pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental.**
- **Conización del cuello uterino.**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al ácido tranexámico o a cualquiera de los excipientes.**
- **Antecedente de trombosis arterial o venosa.**
- **Enfermedad tromboembólica activa, por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o trombosis cerebral.**

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Riesgo elevado de trombosis o tromboembolismo (por ejemplo, enfermedad valvular trombogénica, enfermedad del ritmo cardíaco trombogénico o hipercoagulopatía).
- Condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo.
- Insuficiencia renal severa.
- Antecedente de convulsiones.

Advertencias y Precauciones:

Las indicaciones y método de administración indicados con anterioridad deberán seguirse estrictamente:

- El ácido tranexámico no deberá ser administrado en pacientes con una historia de convulsión.
- En caso de hematuria de origen renal, hay un riesgo de anuria mecánica debido a la formación de un coágulo uretral.
- En insuficiencia renal que conduce a un riesgo de acumulación, la dosis de ácido tranexámico debe reducirse.
- Los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica deberán ser investigados antes de la utilización del ácido tranexámico
- El ácido tranexámico se deberá administrar con cuidado en pacientes que reciben anticonceptivos orales debido al riesgo incrementado de trombosis.

Se ha notificado oclusión venosa y arterial retiniana en pacientes que usan ácido tranexámico. Se debe instruir a los pacientes para que informen tempranamente sobre síntomas visuales y oculares. En el caso de tales síntomas, se debe instruir a los pacientes para que suspendan el ácido tranexámico de inmediato y deben remitirse a un oftalmólogo para una evaluación oftalmológica completa, incluyendo el examen retiniano con dilatación, para excluir la posibilidad de oclusión venosa o arterial retiniana.

Se han reportado alteraciones visuales que incluyen discapacidad visual, visión borrosa y alteración de la visión del color con ácido tranexámico. Para los pacientes que van a ser tratados durante varias semanas con ácido tranexámico, se recomienda un examen oftalmológico (agudeza visual, visión cromática, fondo de ojo, campo visual, etc.) si es posible, antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pacientes con sangrado menstrual irregular no deben usar ácido tranexámico hasta que se haya establecido la causa de la irregularidad. Las pacientes deben consultar a su médico si el sangrado menstrual no se reduce después de tres ciclos menstruales.

El ácido tranexámico debe ser administrado con precaución en pacientes que están recibiendo anticonceptivos orales debido al riesgo aumentado de trombosis arterial o venosa.

Pacientes con historia familiar de enfermedad tromboembólica (trombofilias) deben usar ácido tranexámico solo si tiene una fuerte indicación médica y bajo estricta supervisión médica.

Se han reportado casos de convulsiones en asociación con el tratamiento con ácido tranexámico.

Los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), que requieren tratamiento con ácido tranexámico, deben estar bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este trastorno.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque los estudios en animales no muestran evidencia de efectos teratogénicos, se debe mantener la precaución habitual con el uso de fármacos durante el embarazo. El ácido tranexámico atraviesa la placenta.

Lactancia

El ácido tranexámico pasa a la leche materna en una concentración aproximada de 1/100 de la concentración en sangre materna. Es improbable que se produzca un efecto antifibrinolítico en el lactante pero se recomienda usar ácido tranexámico durante la lactancia solo si es claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En caso de experimentar mareo o somnolencia no se recomienda la conducción de vehículos ni la manipulación de máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Fibrinólisis local: La dosis estándar recomendada es de 15-25 mg/kg de peso corporal (es decir, de 2 a 3 comprimidos) de 2 a 3 veces al día. Para las indicaciones que figuran a continuación, pueden utilizarse las siguientes dosis:

1a. Prostatectomía: La profilaxis y el tratamiento de la hemorragia en pacientes de alto riesgo deben comenzar antes o después de la cirugía con una inyección de ácido tranexámico; a partir de entonces, se tomarán 2 comprimidos de 3 a 4 veces al día hasta que no haya hematuria macroscópica.

1b. Menorragia: La dosis recomendada es de 2 comprimidos 3 veces al día durante el período de tiempo que sea necesario, hasta un máximo de 4 días. Si el sangrado menstrual es muy intenso, puede aumentarse la dosis. No debe superarse la dosis total de 4 g al día (8 comprimidos). El tratamiento con ácido tranexámico no debe iniciarse hasta que el sangrado menstrual haya comenzado.

1c. Conización del cuello uterino: 3 comprimidos 3 veces al día durante 12-14 días.

2. Angioedema hereditario: Algunos pacientes son conscientes de la aparición de la enfermedad; el tratamiento adecuado para estos pacientes consiste en la administración intermitente de 2-3 comprimidos de 2 a 3 veces al día durante varios días. Otros pacientes son tratados de forma continua con esta dosis.

3. Hemofilia: En la prevención y el tratamiento de las hemorragias relacionadas con el manejo de las extracciones dentales, se administrarán 2-3 comprimidos cada 8 horas durante 6-8 días. La dosis se basa en 25 mg/kg.

Insuficiencia renal

Por extrapolación de los datos del aclaramiento relativos a la forma de administración intravenosa, se recomienda la siguiente reducción de la dosis oral en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Creatinina sérica ($\mu\text{mol/l}$)	Dosis de ácido tranexámico
120-249	15 mg/kg de peso corporal 2 veces al día
250-500	15 mg/kg de peso corporal/día

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica: la dosis debe calcularse según el peso corporal, con 25 mg/kg por dosis. Sin embargo, los datos sobre la eficacia, la posología y la seguridad en estas indicaciones son limitados.

Pacientes ancianos: No es necesario reducir la dosis a menos que exista evidencia de insuficiencia renal.

Vía de Administración:
Oral.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ácido tranexámico.

Anticonceptivos hormonales: Debido a que el ácido tranexámico es antifibrinolítico, el uso concomitante con anticonceptivos hormonales puede exacerbar aún más el riesgo trombótico asociado con los anticonceptivos hormonales de combinación.

Activadores del plasminógeno tisular: La terapia concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir la eficacia tanto del ácido tranexámico como de los activadores del plasminógeno tisular. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Concentrado de factor IX o complejo coagulante antiinhibidor: ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman estos medicamentos porque el riesgo de trombosis puede estar aumentado.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1 / 10$), común ($\geq 1 / 100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1 / 1000$ y $< 1/100$), raros ($\geq 1 / 10.000$ y $< 1 / 1000$) y muy raros ($< 1 / 10,000$), incluidos los informes aislados, no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

Trastornos oculares

Raras: alteraciones de la visión del color, oclusión de la arteria o vena retiniana.

Trastornos vasculares

Raras: eventos tromboembólicos.

Muy raras: trombosis arterial o venosa en cualquier sitio.

Trastornos gastrointestinales

Muy raros: pueden producirse efectos digestivos como náuseas, vómitos y diarrea, pero desaparecen cuando se reduce la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Raras: reacciones alérgicas de la piel.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia desconocida: convulsiones particularmente en casos de mal uso.

Condición de Venta:

Con formula facultativa.

3.1.13.12. DIOSMINA MICRONIZADA Y PURIFICADA + FLAVONOIDES EXPRESADOS COMO HESPERIDINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Diosmina micronizada y purificada + Flavonoides expresados como Hesperidina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Diosmina 450mg + Hesperidina 50mg

Forma farmacéutica:

Tabletas recubierta

Indicaciones:

Terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tratamiento de los síntomas ocasionados por crisis hemorroidales

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Se recomienda ingerir las tabletas después de la comida.

Se debe advertir a los pacientes que no deben utilizar el medicamento de forma prolongada sin control médico.

Población pediátrica

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

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo:

Los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento.

Lactancia:

Debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento.

A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia.

Fertilidad:

Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades.

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos son de intensidad leve.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareo Cefalea Malestar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Dispepsia Nauseas Vómitos
	Poco frecuentes	Colitis
	Frecuencia no conocida	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Prurito Erupción cutánea Urticaria
	Frecuencia no conocida*	Edema aislado de la cara, labios y párpados, Excepcionalmente edema de Quincke

Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosificación. El amplio margen terapéutico de esta especialidad determina que el riesgo de intoxicación sea prácticamente nulo.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis usual recomendada es de 2 tabletas al día, repartidas en dos tomas, ingiriendo el medicamento después de los alimentos. Se recomienda un tratamiento que no supere los dos meses, salvo casos excepcionales hasta tres meses.

Las dosis pueden ser diferentes y están sujetas a criterio médico.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Con formula facultativa

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto del Acta 18 de 2014 SEMPB, numeral 3.4.1 en el sentido de indicar que el producto de la referencia se considera medicamento puesto que sus principios activos están químicamente definidos, cuantificados y caracterizados.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. PIRFENIDONA

Radicado : 20193002029
Fecha : 14/03/2019
Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la clasificación del principio activo Pirfenidona, por cuanto de acuerdo a la clasificación ATC/DDD Índice 2019 de la Organización Mundial de la Salud, este principio activo esta clasificado como inmunosupresor, sin embargo en las normas farmacológicas de Colombia se encuentra clasificado en la categoría OTROS del sistema 16. Respiratorio.

CONCEPTO: Analizada la información y el estado del arte, con respecto al principio activo pirfenidona, así como su perfil de riesgo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda modificar la Norma Farmacológica actual: 16.7.0.0.N10



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 5 de Julio de 2019, se da por terminada la sesión extraordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 18 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018