



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 05 DE 2023

SESIÓN ORDINARIA DEL 17, 18 Y 19 DE ABRIL DE 2023

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 03 de 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 ZENIBE ® 10 MG + 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20188371

Radicado :20201163600 / 20211188528 / 20221052728

Fecha :04/04/2022

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A. / GRUPO DE REGISTROS
SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA
IMPORTADOS

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba, 40 mg de Rosuvastatina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con rosuvastatina y Ezetimiba.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias.
- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato.
- Abuso de alcohol.
- Situaciones en las que pueden darse aumentos de los niveles plasmáticos de rosuvastatina.
- Pacientes de origen asiático.
- Uso concomitante de fibratos.

Precauciones y Advertencias

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han reportado casos raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No puede excluirse una interacción farmacodinámica y, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice de manera concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis.

Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de creatinina fosfoquinasa (CPK) mayor a 10 veces el límite normal superior, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Zenibe y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante. Debe advertirse a todos los pacientes que inicien el tratamiento con Zenibe del riesgo de miopatía y que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times$ LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

- Debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:
 - insuficiencia renal,
 - hipotiroidismo,
 - antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
 - antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
 - abuso de alcohol,
 - edad > 70 años,
 - situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos,
 - uso concomitante con fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5x LSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq$ 5x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización del paciente. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG- CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos.

El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

No debe emplearse Zenibe en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos graves, endocrinos o electrolíticos o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes y 3 meses después de iniciado el tratamiento y posteriormente según indicación médica. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Zenibe en estos pacientes (ver sección 5.2).

Enfermedad hepática y alcohol

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Efectos renales

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post- comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Zenibe en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se sospecha coleditiasis en un paciente que está recibiendo Zenibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

Anticoagulantes

Si se añade Zenibe a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el Cociente Internacional Normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente.

Ácido fusídico

Zenibe no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Zenibe y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Raza

Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenibe en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Zenibe contiene lactosa monohidrato

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Zenibe está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Zenibe, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que la ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si la ezetimiba se excreta en la leche materna humana.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los efectos de la ezetimiba sobre la fertilidad humana. La ezetimiba no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas previamente con cada uno de los componentes individuales (ezetimiba o rosuvastatina) pueden ser reacciones adversas potenciales con Zenibe.

En los estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg diarios de ezetimiba sola a 2.396 pacientes, o con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron normalmente leves y pasajeras. La incidencia global de efectos secundarios fue similar entre la ezetimiba y un placebo. De manera similar, la tasa de interrupción del tratamiento debido a experiencias adversas fue comparable entre la ezetimiba y un placebo.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia ²
	No conocida	Trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²
	No conocida	Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	Frecuente	Diabetes mellitus ^{1,2}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito ³
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ^{2,3} , mareos ²
	Poco frecuente	Parestesia ⁴
	Muy rara	Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²
	No conocida	Neuropatía periférica ² , alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² , mareos ⁵ , parestesia ⁵
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofocos ³ , hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Tos ³
	No conocida	Tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento ² , náuseas ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³
	Poco frecuente	Dispepsia ³ , reflujo gastroesofágico ³ , náuseas ³ , sequedad de boca ⁴ , gastritis ⁴
	Rara	Pancreatitis ²
	No conocida	Diarrea ² , pancreatitis ⁵ , estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares	Rara	Aumento de las transaminasas hepáticas ²
	Muy rara	Ictericia ² , hepatitis ²
	No conocida	Hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}
	No conocida	Síndrome de Stevens Johnson ² , eritema multiforme ⁵
	Frecuente	Mialgia ^{2,4}

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia ³ ; espasmos musculares ³ , dolor en el cuello ³ , dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴
	Rara	Miopatía (incluida miositis) ² , rabdomiólisis ² , síndrome similar al lupus, rotura muscular
	Muy rara	Artralgia ²
	No conocida	Miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura ² , mialgia ⁵ ; miopatía/rabdomiólisis ⁵
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Hematuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	Ginecomastia ²
Exploraciones	Frecuente	Niveles aumentados de ALT y/o AST ⁴
	Poco frecuente	Niveles aumentados de ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamyltransferasa ³ ; pruebas de función hepática anormales ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia ² , fatiga ³
	Poco frecuente	Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴
	No conocida	Edema ² , astenia ⁵

1. La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para la rosuvastatina.

2. Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia post-comercialización.

3. La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N=2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N=1.159)

4. La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N=11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N=9.361).

5. Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia post-comercialización (con o sin estatinas).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

Efectos renales: Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incremento en el cambio (desde nada o trazas a +). En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

Efectos sobre el músculo esquelético: Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times$ LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

Efectos hepáticos: Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dependiente de la dosis de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.
- Pérdida de memoria.
- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos de monoterapia controlados, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT o $AST \geq 3 \times$ LSN, consecutivos) fue similar para la ezetimiba (0,5%) y el placebo (0,3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue del 1,3% para los pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina y de 0,4% para los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos se han descrito CPK > 10x LSN para 4 (0,2%) de los 1.674 pacientes a quienes se administró la ezetimiba sola frente a 1 (0,1%) de los 786 pacientes a quienes se administró un placebo y para 1 (0,1%) de los 917 pacientes a los que se administró la ezetimiba y una estatina frente a 4 (0,4%) de los 929 pacientes a quienes se administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociada a la ezetimiba en comparación con el grupo de control correspondiente (placebo o estatina sola).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenibe en niños de menores de 18 años.

Rosuvastatina: En un ensayo clínico de 52 semanas, se observaron elevaciones de la creatina cinasa > 10x LSN y síntomas musculares después del ejercicio físico o del aumento de la actividad física con mayor frecuencia en niños y en adolescentes que en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y en adolescentes que en adultos.

Ezetimiba: En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3x$ LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10x$ LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto en el que participaron pacientes adolescentes (de 10 a 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 248), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3x$ LSN, consecutivas) se observaron en el 3% (4 pacientes) de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina, comparado con el 2% (2 pacientes) del grupo de monoterapia; estas cifras fueron respectivamente del 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10x$ LSN). No se describieron casos de miopatía. Estos ensayos no eran adecuados para la comparación de las reacciones farmacológicas adversas raras.

Interacciones

1. Combinaciones contraindicadas:

Ciclosporina: Zenibe está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina debido a las interacciones con rosuvastatina (ver sección 4.3). Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio ($n=17$). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Combinaciones no recomendadas:

Fibratos: En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG- CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos.

Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la Cmax de rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1).

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Tabla 1).

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

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

Otras interacciones:

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

En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

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

Anticoagulantes, Antagonistas de la vitamina K: En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si Zenibe se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

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

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros medicamentos: Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes con la digoxina. En estudios de interacción clínica, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. La cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver tabla a continuación): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1 Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación de AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mes	10 mg OD, 10 días	7,1-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1-veces ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 días	5 mg dosis única	3,8-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1-veces ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación de AUC de rosuvastatina*
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2-veces ↑
Clopidogrel dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2-veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9-veces ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6-veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5-veces ↑
Tipranavir 500 mg /ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1,4-veces ↑
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1,4-veces ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	**1,4-veces ↑
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg OD, 14 días	**1,2-veces ↑
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓
*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓". **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa. OD = 1 vez al día; BID = 2 veces al día; TID = 3 veces al día; QID = 4 veces al día.		

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

El paciente debe mantener una dieta adecuada baja en grasas y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con Zenibe.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda iniciar el tratamiento con Rosuvastatina y Ezetimiba por separado y, en caso necesario, ajustar la dosis hasta establecer la adecuada. Una vez establecida, es posible cambiar a Zenibe como combinación de dosis fija a la concentración apropiada. Zenibe no es adecuado para el tratamiento inicial.

La dosis recomendada es de un comprimido de Zenibe al día.
El paciente debe usar la concentración de medicamento según su tratamiento previo.

Administración conjunta con secuestrantes de ácidos biliares Zenibe debe administrarse $\geq$ 2 horas antes o $\geq$ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zenibe en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial en esta población. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe efectuar con los mono-componentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas es posible cambiar a la combinación de dosis fija a la concentración adecuada.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). El tratamiento con Zenibe no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh >9) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y propiedades farmacocinéticas). Zenibe está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

La dosis de 40 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El uso de Zenibe en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis.

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial en esta población. Deben utilizarse preparados mono-componentes para iniciar el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento o para modificar la dosis. Zenibe 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Zenibe.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial en estos pacientes. Deben utilizarse preparados monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

Zenibe 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado en alguno de estos pacientes.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Zenibe se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir. Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Zenibe. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Zenibe, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina.

Forma de administración Vía oral.

Zenibe debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

SOBREDOSIS

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte. Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han comunicado algunos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas notificadas no han sido graves.

Rosuvastatina

Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto sobre la Información farmacológica del producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CO_ZENIBE_COMP REC_10-40MG_PIL_L_ Revisión 27/08/2021 allegado mediane radicado No. 20221052728
- Información para Prescribir Versión CO_ZENIBE_COMP REC_10-40MG_PI_L_ Revisión 27/08/2021 allegado mediane radicado No. 20221052728

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda acoger la solicitud del interesado en el sentido de extender el concepto emitido en el *Acta SEM 02 de 2021 numeral. 3.1.9.8. a la concentración ezetimiba + rosuvastatina 10 mg + 40 mg.*

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_ZENIBE_COMP REC_10-40MG_PIL_L_ Revisión 27/08/2021 y la información para prescribir Versión CO_ZENIBE_COMP REC_10-40MG_PI_L_ Revisión 27/08/2021 allegados mediane radicado No. 20221052728.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 ASEPTIDINA JABON QUIRURGICO 3%

Expediente :20195717
Radicado :20201256407 / 20211186398 / 20211188311
Fecha C.R :25/07/2022
Interesado : ASEPSIS PRODUCTS DE COLOMBIA SAS. PROASEPSIS SAS. / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada 100 ml contiene 15 g de gluconato de clorhexidina solución al 20% equivalente al 3% de gluconato de clorhexidina

Forma farmacéutica: Solución (jabón líquido)

Indicaciones:

Antiséptico de uso externo.

Lavado preoperatorio de manos y antebrazos, preparación preoperatoria de la piel de pacientes, baño quirúrgico del paciente, limpieza y antisepsia de heridas.

ASEPTIDINA® SOLUCIÓN (JABÓN) AL 3% es un antiséptico de uso externo, con excelente y rápida actividad antibacteriana, fungicida y virucida, aplicado sobre la piel es un antiséptico seguro, para asegurar su acción debe dejarse actuar por lo menos durante 30 segundos.

MODO DE USO:

Lavado quirúrgico de manos y antebrazos: Aplicar una parte del producto (5 a 10 mililitros) preferiblemente tomados directamente del envase original en las manos y antebrazos frotar durante tres minutos, usar cepillo o esponja dando especial cuidado a las uñas y cutícula, enjuagar con agua y repetir el procedimiento, es posible no requerir del uso del cepillo en esta segunda etapa.

Preparación Preoperatoria de la piel: Aplique abundante producto en el área operatoria, frote durante dos minutos con una compresa estéril y seque utilizando otra compresa estéril, repita el procedimiento asegurándose de secar muy bien la piel seguidamente enjuagar con agua estéril.

Contraindicaciones:

ASEPTIDINA® JABÓN QUIRÚRGICO AL 3% es un antiséptico de uso externo, no debe diluirse con agua, otros solventes o mezclarse con jabones.

Debe evitarse el contacto con los ojos, oídos y Meninges, No se debe utilizar en personas hipersensibles a la Clorhexidina.

Precauciones y Advertencias

- El producto es incompatible con Hipoclorito de sodio, al mezclarse con esta desinfectante causa inactivación del Gluconato de Clorhexidina.
- El producto es incompatible con tensioactivos aniónicos al mezclarse con este tipo de tensioactivos causa inactivación del Gluconato de Clorhexidina.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aseptidina® Jabón Quirúrgico al 3% debe mantenerse a temperaturas que no excedan los 300 C. y protegido de la luz.
- El Gluconato de Clorhexidina produce manchas oscuras en contacto con textiles que se enjuagan posteriormente con Hipoclorito de sodio.
- El producto debe mantenerse fuera del alcance de los niños.
- El producto no debe mezclarse con otros productos.
- El empaque debe mantener su integridad, no debe tener señales de fugas.

Reacciones adversas

Este producto puede causar una reacción alérgica grave. Los síntomas pueden incluir sibilancias / dificultad para respirar, shock, hinchazón facial, urticaria o sarpullido.

Contacto con ojos: Puede causar enrojecimiento, ardor e irritación de la conjuntiva, en casos extremos daño de la córnea.

El Gluconato de Clorhexidina es toxico cuando se instala en el oído medio.

Contacto con la piel: Existen reportes de personas altamente sensibles a la clorhexidina, debe evitarse que estas personas manejen dicho producto.

Interacciones

Contacto con la ropa: La clorhexidina produce manchas oscuras en contacto con textiles convencionales, en caso de que se impregne la ropa, limpiar rápidamente con agua limpia, no usar hipoclorito de sodio para desmanchar.

Incompatibilidad: Se Inactiva en presencia de jabones aniónicos, presencia de cloro y aguas duras.

Fotosensibilidad: el producto es sensible a la luz, es conveniente mantenerlo en su envase original o transvasar a envases que lo protejan de la luz.

Vía de administración: tópica

Dosificación y grupo etario:

ASEPTIDINA® SOLUCIÓN (JABÓN)AL 3% es un antiséptico de uso externo, con excelente y rápida actividad antibacteriana, fungicida y virucida, aplicado sobre la piel es un antiséptico seguro, para asegurar su acción debe dejarse actuar por lo menos durante 30 segundos, 3mL por lavado.

Condición de venta: venta libre

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto sobre la Información farmacológica del producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

- Evaluación farmacológica de forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración para el principio activo clorhexidina gluconato solución (jabón) al 3%. En las normas farmacológicas se encuentran incluidas concentraciones de clorhexidina al 2% y 4%. La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Forma farmacéutica: Solución (jabón)

Indicaciones:

Antiséptico de uso externo.

Contraindicaciones:

Aseptidina® Solución (jabón) al 3% es un antiséptico de uso externo, no debe diluirse con agua, otros solventes o mezclarse con jabones.

Debe evitarse el contacto con los ojos, oídos y Meninges, No se debe utilizar en personas hipersensibles a la clorhexidina.

Precauciones y Advertencias

- Este producto puede causar una reacción alérgica grave. Los síntomas pueden incluir sibilancias/dificultad para respirar, shock, hinchazón facial, urticaria o sarpullido.
- El producto es incompatible con Hipoclorito de sodio, al mezclarse con esta desinfectante causa inactivación del Gluconato de Clorhexidina.
- El producto es incompatible con tensioactivos aniónicos al mezclarse con este tipo de tensioactivos causa inactivación del Gluconato de Clorhexidina.
- Aseptidina® Solución (jabón) al 3% debe mantenerse a temperaturas que no excedan los 30°C y protegido de la luz.
- El Gluconato de Clorhexidina produce manchas oscuras en contacto con textiles que se enjuagan posteriormente con Hipoclorito de sodio.
- El producto debe mantenerse fuera del alcance de los niños.
- El producto no debe mezclarse con otros productos.
- El empaque debe mantener su integridad, no debe tener señales de fugas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas

Este producto puede causar una reacción alérgica grave. Los síntomas pueden incluir sibilancias / dificultad para respirar, shock, hinchazón facial, urticaria o sarpullido.

Contacto con ojos: Puede causar enrojecimiento, ardor e irritación de la conjuntiva, en casos extremos daño de la córnea.

El Gluconato de Clorhexidina es toxico cuando se instala en el oído medio.

Contacto con la piel: Existen reportes de personas altamente sensibles a la clorhexidina, debe evitarse que estas personas manejen dicho producto.

Interacciones

Contacto con la ropa: La clorhexidina produce manchas oscuras en contacto con textiles convencionales, en caso de que se impregne la ropa, limpiar rápidamente con agua limpia, no usar hipoclorito de sodio para desmanchar.

Incompatibilidad: Se Inactiva en presencia de jabones aniónicos, presencia de cloro y aguas duras.

Fotosensibilidad: el producto es sensible a la luz, es conveniente mantenerlo en su envase original o transvasar a envases que lo protejan de la luz.

Vía de administración: tópica

Dosificación y grupo etario:

Aseptidina® Solución (jabón) al 3% es un antiséptico de uso externo. Para asegurar su acción debe dejarse actuar por lo menos durante 30 segundos, 3mL por lavado.

Condición de venta: venta libre

Norma farmacológica: 13.1.6.0.N10

3.1.5.2 AQUADRAN® DEXPANTENOL 5% LUBRICANTE OCULAR

Expediente : 20197615
Radicado : 20211030565 / 20221183287
Fecha : 17/08/2022

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:

Cada gramo contiene Dexpantenol 50.0 mg (5%)

Forma farmacéutica: Gel oftálmico

Indicaciones

Aquadran® está indicado como auxiliar en el tratamiento de las lesiones del epitelio de la superficie ocular y de las queratitis no infecciosas agudas.

Contraindicaciones

Aquadran® está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la formula

Precauciones y Advertencias

Aquadran® es para uso exclusivo sobre la superficie ocular NO para INGERIRSE o INYECTARSE en el ojo, o en alguna otra parte del cuerpo.

Se debe suspender su uso y acudir a revisión médica si se presenta empeoramiento de los síntomas, o si los síntomas no mejoran después de tres días de uso, o si se experimenta dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión persistente, o enrojecimiento de los ojos con la aplicación.

Usuarios de lentes de contacto deben retirárselos previo a la aplicación de Aquadran® y esperar mínimo 15 minutos para poder colocárselos nuevamente. La cetrimida, conservador de Aquadran®, puede producir irritación ocular con el uso frecuente (ardor, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño) y dañar el epitelio corneal.

La aplicación de Aquadran® podría acompañarse de visión borrosa, u alguna alteración visual momentánea. Se recomienda no aplicarse el gel oftálmico de Aquadran® mientras se trabaja con maquinaria riesgosa, se conduce, o se realiza alguna actividad de riesgo.

Embarazo y lactancia

Es categoría C en la clasificación de riesgo en el embarazo. Se desconoce la cantidad de dexpantenol que se absorbe en el torrente sanguíneo con su aplicación ocular.

Niños

La seguridad y eficacia de Aquadran® no se ha evaluado en pacientes pediátricos.

Adultos mayores

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se esperan diferencias en la seguridad y eficacia de los adultos a los adultos mayores.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

No hay información que describa alteraciones en resultados de pruebas de laboratorio ocasionadas por la aplicación oftálmica de Aquadran®.

Precauciones en relación con teratogénesis, mutagénesis, carcinogénesis, y posibles alteraciones de la fertilidad.

No existen estudios adecuados que evalúen los efectos de teratogenicidad, carcinogenicidad, y alteraciones en la fertilidad. Se encontró que la sustancia no tiene efecto mutagénico en bacterias y en células de mamíferos.

Reacciones adversas

Trastornos oculares: visión borrosa transitoria, irritación de los ojos, enrojecimiento, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, prurito ocular, conjuntivitis.

Trastornos inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad (muy raros, menos de cada 10000).

Interacciones

Si es que se usan otros productos oftálmicos, para evitar posibles interacciones, se deben de administrar con una separación mínima de cinco minutos, Aquadran® debe ser el último en aplicarse.

La disminución de los reflejos en ratas ocasionado por 10 mg de clorpromazina por kilogramo de peso fue revertida con 125 mg de pantenol por kilogramo de peso. También, la disminución de los reflejos en ratas, después de convulsiones inducidas con 100 mg de isoniazida por kilogramo de peso, fue revertido con 250 mg/kg/IM de pantenol.

El dexpantenol prolonga la relajación muscular de la succinilcolina, y no se debe administrar dentro de la hora después de su administración. Incrementa la toxicidad y la parálisis de la D-tubocurarina.

No se recomienda en las primeras 12 horas de haber usado neostigmina, u otros medicamentos parasimpaticomiméticos. Aunque la importancia clínica no se ha establecido, el efecto miótico de los medicamentos anticolinesterasas puede ser potenciado con el dexpantenol.

Vía de administración: Tópica Oftálmica

Dosificación y grupo etario

Administración:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento adecuado para su caso en particular. Sin embargo, la dosis recomendada es: Aplicar en saco conjuntival inferior de 3-5 veces en ojo a tratar, o con mayor frecuencia durante el día (según prescripción)

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005727 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.5.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica (nueva forma farmacéutica y nueva concentración)
- Inserto allegado mediante radicado 20221183287
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221183287

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.12 de 2021, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el trámite corresponde a una solicitud de nueva indicación, por ende, se envía a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos para su evaluación.

3.1.5.3 MIDEXEL

Expediente :20234092
Radicado :20221159329
Fecha :29/07/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 1mL (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Midazolam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardíaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas.

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.

Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Muy raras: $< 1/10.000$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardiacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardiaca**, hipotensión**, vasodilatación**

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

**Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos

El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos

Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa para el VIH

La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos

Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol.

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, midexel, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática. Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios han demostrado dosis seguras a 0.3 mg/kg peso.

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación: Intervalo de edad	Dosis
3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva ocurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221159329

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.5.4 MIDEXEL® 2.5

Expediente :20234116
Radicado :20221159649
Fecha :29/07/2022
Interesado :EXELTIS SAS

Composición:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada mL contiene midazolam clorhidrato equivalente a midazolam 5 mg en volumen de 0,5ml (2.5 mg / 0.5 mL)

Forma farmacéutica: solución oromucosal

Indicaciones:

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas desde lactantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Midazolam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardíaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas.

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Muy raras: $< 1/10.000$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardíacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardíaca**, hipotensión**, vasodilatación**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

**Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos

El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos

Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidores de la proteasa para el VIH

La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos

Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

Rifampicina

600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol.

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, midexel, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática

Midexel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: Oromucosal (mucosa bucal)

Dosificación y grupo etario

Posología:

Estudios han demostrado dosis seguras a 0.3 mg/kg peso.

A continuación, se indican dosis por intervalos de edad:

Las dosis normales se indican a continuación: Intervalo de edad	Dosis
3 a 6 meses hospital	2,5 mg
>6 meses a <1 año	2,5 mg
1 año a <5 años	5 mg
5 años a <10 años	7,5 mg
10 años a <18 años	10 mg

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva recurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221159649

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 LIDOCAÍNA HIDROCORTISONA UNGÜENTO

Expediente : 20139622
Radicado : 20201010688 / 20211009634
Fecha : 22/01/2021
Interesado : ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene 5 g de Lidocaína + 0.28 g Hidrocortisona Acetato equivalente a 0.25 g de Hidrocortisona Base

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Manejo sintomático de hemorroides, fisuras, fístulas anales, proctitis y eccema anorectal, o cualquier trastorno anorectal similar

Contraindicaciones:

No debe aplicarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos y/o excipientes de la formulación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ya que el medicamento contiene hidrocortisona, no se debe usar en presencia de heridas abiertas ya que puede haber efectos sistémicos

Precauciones y advertencias:

No usar el tratamiento por mucho tiempo ni a dosis elevadas, no usar como tratamiento para infecciones micóticas, Se debe tener especial cuidado en pacientes tratados con antiarrítmicos clase III, ya que puede haber efectos aditivos a nivel cardíaco entre estos agentes con la lidocaína.

Interrumpir el tratamiento si se llega a presentar sangrado o irritación rectal.

Ya que el medicamento contiene lidocaína, puede producir sensibilización, se recomienda no usar este producto por más de 15 días.

El uso sistémico y tópico de corticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central.

Embarazo y lactancia:

A lo largo de la comercialización de los productos con esta composición, no se ha evidenciado que el feto pueda sufrir algún tipo de riesgo durante la administración de este medicamento, a dosis terapéuticas.

A dosis elevadas, aplicaciones recurrentes y por tiempos fuera de los recomendados, el medicamento puede alcanzar niveles en sangre, en el caso de la lidocaína, la cual es clasificación B en el embarazo según la FDA, atraviesa la placenta y puede tener efectos tóxicos en el feto.

Ambos activos tienen niveles de excreción en la leche materna, sin embargo, a dosis terapéuticas es poco probable que esto pase y los niños se puedan ver afectados.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, la aparición de eventos adversos corresponde a factores idiosincráticos del paciente, de igual forma el riesgo de estos aumenta con el tiempo del tratamiento. Mientras que el paciente use Lidocaína Hidrocortisona Ungüento se pueden presentar las siguientes reacciones:

- Generales: Reacción alérgica típica: Enrojecimiento, prurito y picazón.
- Dermatológicas: Atrofia de la piel, telangiectasia, estrías, dermatitis, enrojecimiento, prurito, picazón, erupción cutánea, inflamación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Endocrinas: Efecto rebote, dependencia a esteroides, retraso del proceso de cicatrización.
- Raras: < de 1 en 1000 en todo el tiempo de comercialización en Noruega, En Suecia se reportan posible dificultad respiratoria y desmayos.

Interacciones:

Debido a que su acción es local, el riesgo de interacciones es muy bajo, sin embargo, en tratamientos prolongados y con dosis elevadas puede haber posibles interacciones en pacientes que son tratados al mismo tiempo con otro tipo de anestésicos locales, o con antiarrítmicos clase III.

Vía de administración: Rectal

Dosificación y Grupo etario:

Se debe aplicar según criterio médico, sin embargo, es importante no sobrepasar las 4 aplicaciones al día (4 gramos en 24 horas)

Contiene: Presentación por 10g: 3 cánulas de aplicación rectal.
Presentación por 20g: 6 cánulas de aplicación rectal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012728 emitido mediante Acta 12 de la SEM 2020 numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2020 SEM, numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 g de ungüento contiene 5 g de Lidocaína + 0.28 g Hidrocortisona Acetato equivalente a 0.25 g de Hidrocortisona Base

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Manejo sintomático de hemorroides, fisuras, fístulas anales, proctitis y eccema anorectal, o cualquier trastorno anorectal similar

Contraindicaciones:

No debe aplicarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos y/o excipientes de la formulación.

Ya que el medicamento contiene hidrocortisona, no se debe usar en presencia de heridas abiertas ya que puede haber efectos sistémicos

Precauciones y advertencias:

No usar el tratamiento por mucho tiempo ni a dosis elevadas, no usar como tratamiento para infecciones micóticas, Se debe tener especial cuidado en pacientes tratados con antiarritmicos clase III, ya que puede haber efectos aditivos a nivel cardiaco entre estos agentes con la lidocaína.

Interrumpir el tratamiento si se llega a presentar sangrado o irritación rectal.

Ya que el medicamento contiene lidocaína, puede producir sensibilización, se recomienda no usar este producto por más de 15 días.

El uso sistémico y tópico de corticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central.

Embarazo y lactancia:

A lo largo de la comercialización de los productos con esta composición, no se ha evidenciado que el feto pueda sufrir algún tipo de riesgo durante la administración de este medicamento, a dosis terapéuticas.

A dosis elevadas, aplicaciones recurrentes y por tiempos fuera de los recomendados, el medicamento puede alcanzar niveles en sangre, en el caso de la lidocaína, la cual es clasificación B en el embarazo según la FDA, atraviesa la placenta y puede tener efectos tóxicos en el feto.

Ambos activos tienen niveles de excreción en la leche materna, sin embargo, a dosis terapéuticas es poco probable que esto pase y los niños se puedan ver afectados.

Reacciones adversas:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como todos los medicamentos, la aparición de eventos adversos corresponde a factores idiosincráticos del paciente, de igual forma el riesgo de estos aumenta con el tiempo del tratamiento. Mientras que el paciente use Lidocaína Hidrocortisona Ungüento se pueden presentar las siguientes reacciones:

- **Generales:** Reacción alérgica típica: Enrojecimiento, prurito y picazón.
- **Dermatológicas:** Atrofia de la piel, telangiectasia, estrías, dermatitis, enrojecimiento, prurito, picazón, erupción cutánea, inflamación.
- **Endocrinas:** Efecto rebote, dependencia a esteroides, retraso del proceso de cicatrización.
- **Raras:** < de 1 en 1000 en todo el tiempo de comercialización en Noruega, En Suecia se reportan posible dificultad respiratoria y desmayos.

Interacciones:

Debido a que su acción es local, el riesgo de interacciones es muy bajo, sin embargo, en tratamientos prolongados y con dosis elevadas puede haber posibles interacciones en pacientes que son tratados al mismo tiempo con otro tipo de anestésicos locales, o con antiarrítmicos clase III.

Vía de administración: Rectal

Dosificación y Grupo etario:

Se debe aplicar según criterio médico, sin embargo, es importante no sobrepasar las 4 aplicaciones al día (4 gramos en 24 horas)

Contiene: Presentación por 10g: 3 cánulas de aplicación rectal.
Presentación por 20g: 6 cánulas de aplicación rectal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.8.0.0.N40

3.1.6.2 RAXONE® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20233559
Radicado :20221154584
Fecha :25/07/2022
Interesado :LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de ldebenona

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Raxone está indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Seguimiento

Se debe hacer un seguimiento regular de los pacientes conforme a la práctica clínica local.

Insuficiencia hepática o renal

Se debe tener precaución cuando se prescriba Raxone a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se han reportado eventos adversos en pacientes con insuficiencia hepática que han conducido a la interrupción temporal o discontinuación del tratamiento.

Cromaturia

Los metabolitos de idebenona tienen color y pueden causar cromaturia, es decir, una coloración pardo-rojiza de la orina. Este efecto es inocuo, no guarda relación con la hematuria y no es necesario realizar ningún cambio de dosis ni suspender el tratamiento. Se debe tener precaución con el fin de asegurar que la cromaturia no enmascare los cambios de color debidos a otros motivos (p. ej., trastornos renales o hematológicos).

Lactosa

Raxone contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Raxone.

Amarillo ocaso FCF

Raxone contiene el colorante amarillo ocaso FCF (E 110), que puede producir reacciones alérgicas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para idebenona son diarrea leve o moderada (por lo general no es necesario suspender el tratamiento), nasofaringitis, tos y dolor de espalda.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos de pacientes con NOHL o en los informes posteriores a la comercialización para el uso en otras indicaciones, se han notificado las reacciones adversas que se detallan a continuación. La frecuencia de las reacciones adversas se define conforme a los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agramulocitosis, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del colesterol sanguíneo, aumento de los triglicéridos sanguíneos	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, delirio confusional, alucinaciones, agitación, discinesia, hiperkinesia, poriomanía, mareo, cefalea, inquietud, estupor	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, hepatitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Hiperazoemia, cromaturia	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Frecuencia no conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



siguientes datos de contacto: farmacovigilancia@biopasgroup.com, número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>.

Interacciones

Los datos de los estudios in vitro han demostrado que idebenona y su metabolito QS10 no provocan la inhibición sistémica de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 a concentraciones de idebenona o de QS10 clínicamente relevantes. Tampoco se ha observado inducción de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

In vivo, idebenona es un inhibidor débil del CYP3A4. Los datos de un estudio de interacción farmacológica en 32 voluntarios sanos indican que en el primer día de la administración oral de 300 mg de idebenona tres veces al día, el metabolismo de midazolam, un sustrato del CYP3A4, no se modificó cuando ambos medicamentos se administraron de forma conjunta. Con la administración repetida, la C_{max} y el AUC del midazolam aumentaron en un 28 % y un 34 %, respectivamente, cuando midazolam se administró en combinación con 300 mg de idebenona tres veces al día. Por consiguiente, los sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho, tales como alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o los alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina) se deben administrar con precaución a los pacientes que reciben idebenona.

Idebenona puede inhibir la glucoproteína P (gp-P), con un posible aumento de la exposición a, por ejemplo, etexilato de dabigatrán, digoxina o aliskireno. Estos medicamentos se deben administrar con precaución en los pacientes que reciben idebenona. Idebenona no es un sustrato de la gp-P in vitro.

Poblaciones Especiales

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de idebenona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Solo se debe administrar idebenona a mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que puedan quedarse embarazadas si se considera que los beneficios del efecto terapéutico superan a cualquier posible riesgo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que idebenona se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es necesario

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Raxone tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de idebenona en la fertilidad humana.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en NOHL.

Posología

La dosis recomendada de idebenona es de 900 mg diarios (300 mg, 3 veces al día).

Datos sobre el tratamiento continuo con idebenona por hasta 24 meses están disponibles como parte de un estudio clínico de etiqueta abierta con historia natural controlada (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No son necesarios ajustes específicos de la dosis en pacientes de edad avanzada con NOHL.

Insuficiencia hepática o renal

Se ha evaluado el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se pueden hacer recomendaciones específicas de posología. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática o renal, dado que eventos adversos han conducido a la interrupción temporal o discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4).

En ausencia de suficientes datos clínicos, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Raxone en pacientes con NOHL menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las tabletas recubiertas Raxone se deben tragar enteros con agua. Las tabletas no se deben partir ni masticar. Raxone se debe administrar con alimentos, ya que estos aumentan la biodisponibilidad de idebenona.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20221154584
- Información para Prescribir Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20221154584
- PGR versión 1.15

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el trámite incluye una solicitud de nueva indicación, por ende, se envía a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos para su evaluación.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 ZALDIAR® TABLETAS

Expediente : 19925329
Radicado : 20191215887 / 20201226346 / 20211011658 / 20211084215
Fecha : 29/04/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Clorhidrato de tramadol 37.5 mg + Acetaminofén 325 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipersensibilidad al clorhidrato de tramadol, el paracetamol, el amarillo oca 3 o cualquiera de los excipientes del medicamento. - intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central, opioides o medicamentos psicotrópicos. - zaldiar® no se debe administrar a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que los recibieron en las últimas dos semanas - deterioro hepático severo - epilepsia no controlada mediante un tratamiento. Precauciones y advertencias: en adultos y adolescentes de 12 años o más no se debe exceder la dosis máxima de 8 tabletas de zaldiar® para evitar la sobredosis inadvertida, se debe aconsejar a los pacientes no exceder la dosis recomendada y no utilizar de forma simultánea otro paracetamol (incluidos los de venta libre) o productos que contengan clorhidrato de tramadol sin la asesoría de un médico. No se recomienda utilizar zaldiar® en presencia de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min). No se debe utilizar zaldiar® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los peligros de la sobredosis de paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En los casos de insuficiencia hepática moderada se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del tiempo entre dosis. No se recomienda utilizar zaldiar® en pacientes con insuficiencia respiratoria grave. El clorhidrato de tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioideo, el clorhidrato de tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina. Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con clorhidrato de tramadol susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con zaldiar® si existen circunstancias apremiantes. Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben clorhidrato de tramadol a los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de dosis recomendada.

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:

- Inserto para el usuario, Inserto versión 3.0 de Agosto de 2019
- Información para prescribir, versión 13 de Agosto de 2019
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Nueva dosificación
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias

NUEVA DOSIFICACIÓN

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y método de administración

Posología

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. Deberá seleccionarse generalmente la dosis efectiva más baja para analgesia.

Para el tratamiento del dolor, la dosis recomendada es de 1 tableta cada 4- 6 horas según sea necesario para aliviar el dolor.

No debe usarse por más de 5 días, salvo en manejo oncológico.

Población pediátrica

El tratamiento se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

Insuficiencia renal

La experiencia con tramadol sugiere que la alteración de la función renal da como resultado una disminución de la tasa y el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 15 mL/min). En casos de función renal severamente disminuida (depuración de creatinina entre 15 y 29 mL/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación para que no exceda 2 capsulas cada 12 horas.

Insuficiencia hepática

Tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado

Método de administración

Uso vía oral.

ZALDIAR® 37.5 mg/325 mg, tabletas recubiertas.

Las tabletas deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido. No deberán estar rotas o masticadas.

INSERTO

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



¿Cómo tomar Zaldiar?

Siempre tome Zaldiar exactamente como su médico le ha indicado. Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.

A menos que su médico prescriba lo contrario, la dosis recomendada es de 1 tableta cada 4- 6 horas según sea necesario para aliviar el dolor.

No debe usarse por más de 5 días, salvo en manejo oncológico.

No tome Zaldiar con mayor frecuencia que lo indicado por su médico.

Su médico puede aumentar el tiempo entre dosis:

- Si usted es mayor de 75 años
- Si usted tiene problemas renales graves o
- Si usted tiene problemas al hígado graves.

Modo de administración:

Zaldiar se administra por vía oral.

Zaldiar debe ser administrado con suficiente líquido. No debe ser partido ni masticado.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides, al amarillo hidrosol o a cualquiera de los excipientes

- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o medicamentos psicotrópicos.
- ZALDIAR® no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro del periodo de dos semanas después de su suspensión,
- insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <15mL/min)
- Menores de 18 años
- Lactancia
- epilepsia no controlada con tratamiento (véase sección 4.4).
- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.
- En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

INSERTO

No tome Zaldiar

- Si usted ha tenido una reacción alérgica (por ejemplo, rash cutáneo, hinchazón de la cara, silbido del pecho o dificultad para respirar) después de tomar tramadol o paracetamol o cualquiera de los otros ingredientes de Zaldiar;

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En envenenamiento agudo con alcohol, comprimidos para dormir, analgésicos u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el humor y emociones);
- Si usted está tomando también inhibidores de la MAO (ciertas medicinas usadas para el tratamiento de la depresión o enfermedad de Parkinson), o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con Zaldiar.
- Si usted padece de trastornos severos al hígado.
- Si usted padece de Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<15\text{mL/min}$)
- Si usted es menor de 18 años
- Si usted se encuentra lactando
- Si usted tiene epilepsia que no ha sido adecuadamente controlado con su medicina actual.
- Si usted tiene depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.
- Si usted tiene asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Precauciones y advertencias especiales respecto a su uso

Advertencias

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina - norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triplanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:
 - Clonus espontáneos
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia
 - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

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

- El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <15 mL/min). En pacientes con deficiencia hepática severa no se deberá usar ZALDIAR. Los riesgos de la sobredosis con paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En casos moderados, se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

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

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

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo, craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión,

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones para su uso

ZALDIAR debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides, o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos de los conductos biliares, en estado de shock, en un estado alterado de consciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con una elevada presión intracraneal.

La sobredosis de paracetamol puede ocasionar toxicidad hepática en algunos pacientes.

En dosis terapéuticas, el clorhidrato de tramadol tiene el potencial de ocasionar síntomas de síndrome de abstinencia del fármaco, similares a los ocurridos con la abstinencia de opioides. En raras ocasiones, se han reportado casos de dependencia y abuso.

En un estudio, se reportó que el uso de clorhidrato de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso mejoraba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que esté disponible más información, se debe evitar el uso de clorhidrato de tramadol en niveles bajos de anestesia.

ZALDIAR debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de deficiencia de glutatión (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, sepsis o desnutrición), ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Se recomienda tener precaución en los pacientes tratados solo con paracetamol o cuando se coadministre con penicilinas isoxazólicas (p. ej. Flucloxacilina) debido al mayor riesgo de acidosis piroglutámica (PGA, por sus siglas en inglés), un tipo raro de acidosis metabólica de alta brecha aniónica (HAGMA, por sus siglas en inglés). Los pacientes con alto riesgo de PGA/HAGMA son especialmente aquellos con un

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



posible estado de deficiencia de glutatión preexistente, especialmente si se utilizan dosis máximas diarias de paracetamol con un tratamiento prolongado.

INSERTO

Tenga especial cuidado con Zaldiar si usted

Toma otros medicamentos que contienen paracetamol o tramadol;

Si usted tiene problemas al hígado o enfermedad del hígado o si nota que sus ojos y piel se vuelven amarillos. Esto puede sugerir ictericia o problemas en sus conductos biliares;

Si tiene insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<15\text{mL/min}$), el medicamento se encuentra) contraindicado;

Si tiene dificultades severas para respirar por ejemplo asma o problemas pulmonares severos;

Si tiene epilepsia o si ya ha experimentado episodios o convulsiones;

Si ha padecido recientemente de lesiones en la cabeza, Shock o dolores de cabeza asociados con vómitos;

Es dependiente a cualquier medicina, incluyendo aquellos usados para el alivio del dolor por ejemplo morfina;

Toma otros medicamentos para tratar el dolor que contienen buprenorfina, nalbuphina o pentazocina:

Si usted va a tener una anestesia. Diga a su médico o dentista que está tomando Zaldiar.

Si cualquiera de los puntos arriba mencionados se aplica a usted en el pasado o se aplica mientras está tomando Zaldiar, asegúrese que su médico lo sepa. El/ella decidirá si usted debe continuar con el uso de este medicamento.

Si después de usar este medicamento por el período de tiempo que el médico señale los síntomas persisten o empeoran, se debe consultar nuevamente al médico.

El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

Clonus espontáneos

Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis

Temblor e hiperreflexia

Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

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

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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

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

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Zaldiar debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de agotamiento de glutatión (p.ej. pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, sepsis o desnutrición), ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda tener precaución en los pacientes tratados con paracetamol solo o cuando se coadministra con penicilinas isoxazólicas (p. ej. Flucloxacilina) debido al mayor riesgo de acidosis piroglutámica (PGA), un tipo raro de acidosis metabólica de brecha aniónica alta (HAGMA). Los pacientes con alto riesgo de PGA/HAGMA son especialmente aquellos con un posible estado de agotamiento del glutatión preexistente, especialmente si se utilizan dosis máximas diarias de paracetamol con un tratamiento prolongado.

Adicionalmente, se Niega inserto para el usuario, inserto versión 3.0 de Agosto de 2019 e Información para el prescriptor, versión 13 de Agosto de 2019; por cuanto, no se ajustan las indicaciones conforme al llamado a revisión de oficio del Acta 12 de 2021, numeral 3.4.2.

3.1.9.2 ZALDIAR® TABLETAS

Expediente : 19925329
Radicado : 20181217074 / 20181265452 / 20201144360 / 20221129940
Fecha : 29/06/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Clorhidrato de tramadol 37.5 mg, Acetaminofén 325 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al clorhidrato de tramadol, el paracetamol, el amarillo ocaso 3 o cualquiera de los excipientes del medicamento. - intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central, opioides o medicamentos psicotrópicos. - zaldiar® no se debe administrar a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que los recibieron en las últimas dos semanas - deterioro hepático severo - epilepsia no controlada mediante un tratamiento. Precauciones y advertencias: en adultos y adolescentes de 12 años o más no se debe exceder la dosis máxima de 8 tabletas de zaldiar® para evitar la sobredosis inadvertida, se debe aconsejar a los pacientes no exceder la dosis recomendada y no utilizar de forma simultánea otro paracetamol (incluidos los de venta libre) o productos que contengan clorhidrato de tramadol sin la asesoría de un médico. No se recomienda utilizar zaldiar® en

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presencia de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min). No se debe utilizar zaldiar® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los peligros de la sobredosis de paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En los casos de insuficiencia hepática moderada se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del tiempo entre dosis. No se recomienda utilizar zaldiar® en pacientes con insuficiencia respiratoria grave. El clorhidrato de tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioideo, el clorhidrato de tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina. Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con clorhidrato de tramadol susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con zaldiar® si existen circunstancias apremiantes. Se han reportado convulsiones en pacientes que reciben clorhidrato de tramadol a los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de dosis recomendada.

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:

- Inserto para el usuario, Inserto versión 4.0 de Julio de 2021
- Información para prescribir, versión 16 de julio de 2021
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas

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

- Nuevas Precauciones y Advertencias
- Nuevas Interacciones
- Nuevas Reacciones adversas

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Precauciones y advertencias especiales respecto a su uso

Advertencias

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina - norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triplanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- Clonus espontáneos
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

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

- El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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

El medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<15\text{ mL/min}$). En pacientes con deficiencia hepática severa no se deberá usar ZALDIAR. Los riesgos de la sobredosis con paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En casos moderados, se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.

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

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

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

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo, craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones para su uso

ZALDIAR debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides, o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos de los conductos biliares, en estado de shock, en un estado alterado de consciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con una elevada presión intracraneal.

La sobredosis de paracetamol puede ocasionar toxicidad hepática en algunos pacientes.

En dosis terapéuticas, el clorhidrato de tramadol tiene el potencial de ocasionar síntomas de síndrome de abstinencia del fármaco, similares a los ocurridos con la

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



abstinencia de opioides. En raras ocasiones. se han reportado casos de dependencia y abuso.

En un estudio, se reportó que el uso de clorhidrato de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso mejoraba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que esté disponible más información, se debe evitar el uso de clorhidrato de tramadol en niveles bajos de anestesia.

ZALDIAR debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de deficiencia de glutatión (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, sepsis o desnutrición), ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Se recomienda tener precaución en los pacientes tratados solo con paracetamol o cuando se coadministre con penicilinas isoxazólicas (p. ej. Flucloxacilina) debido al mayor riesgo de acidosis piroglutámica (PGA, por sus siglas en inglés), un tipo raro de acidosis metabólica de alta brecha aniónica (HAGMA, por sus siglas en inglés). Los pacientes con alto riesgo de PGA/HAGMA son especialmente aquellos con un posible estado de deficiencia de glutatión preexistente, especialmente si se utilizan dosis máximas diarias de paracetamol con un tratamiento prolongado.

INSERTO

Tenga especial cuidado con Zaldiar si usted

Toma otros medicamentos que contienen paracetamol o tramadol;

Si usted tiene problemas al hígado o enfermedad del hígado o si nota que sus ojos y piel se vuelven amarillos. Esto puede sugerir ictericia o problemas en sus conductos biliares;

Si tiene insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<15\text{mL/min}$), el medicamento se encuentra) contraindicado;

Si tiene dificultades severas para respirar por ejemplo asma o problemas pulmonares severos;

Si tiene epilepsia o si ya ha experimentado episodios o convulsiones;

Si ha padecido recientemente de lesiones en la cabeza, Shock o dolores de cabeza asociados con vómitos;

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es dependiente a cualquier medicina, incluyendo aquellos usados para el alivio del dolor por ejemplo morfina;

Toma otros medicamentos para tratar el dolor que contienen buprenorfina, nalbufina o pentazocina:

Si usted va a tener una anestesia. Diga a su médico o dentista que está tomando Zaldiar.

Si cualquiera de los puntos arriba mencionados se aplica a usted en el pasado o se aplica mientras está tomando Zaldiar, asegúrese que su médico lo sepa. El/ella decidirá si usted debe continuar con el uso de este medicamento.

Si después de usar este medicamento por el período de tiempo que el médico señale los síntomas persisten o empeoran, se debe consultar nuevamente al médico.

El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos(agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

Clonus espontáneos

Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis

Temblor e hiperreflexia

Hipertonia y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

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

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante periodos cortos y bajo estricto control médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Zaldiar debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de agotamiento de glutatión (p.ej. pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, sepsis o desnutrición), ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Se recomienda tener precaución en los pacientes tratados con paracetamol solo o cuando se coadministra con penicilinas isoxazólicas (p. ej. Flucloxacilina) debido al mayor riesgo de acidosis piroglutámica (PGA), un tipo raro de acidosis metabólica de brecha aniónica alta (HAGMA). Los pacientes con alto riesgo de PGA/HAGMA son especialmente aquellos con un posible estado de agotamiento del glutatión preexistente, especialmente si se utilizan dosis máximas diarias de paracetamol con un tratamiento prolongado.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Efectos no deseados

Los efectos no deseados reportados más comúnmente durante los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación paracetamol/clorhidrato de tramadol fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.

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

Trastornos psiquiátricos:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): estado confusional, cambios de humor, ansiedad, nerviosismo, ánimo eufórico, trastornos del sueño.

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia

Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): delirio, farmacodependencia.

Vigilancia posterior a la comercialización:

Muy raro ($< 1/10000$): abuso

Trastornos del sistema nervioso central:

Muy comunes ($\geq 1/10$): somnolencia, mareos

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea, temblores

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia

Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): convulsiones, ataxia, trastornos del habla, síncope

Trastornos de la visión:

Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): visión borrosa, miosis, midriasis

Trastornos del oído y del oído y del laberinto

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): tinnitus

Trastornos cardiacos

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): arritmia, taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): hipertensión, bochorno

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes ($\geq 1/10$): náusea

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): vómito, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): disfagia, melena.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hiperhidrosis, prurito

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): reacciones dérmicas (ej. sarpullido, urticaria).

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): trastornos de la micción (disuria y retención urinaria), albuminuria

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): escalofríos, dolor torácico

Investigaciones

No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): incremento en las transaminasas

Aunque no se observaron durante los ensayos clínicos, no se puede excluir la ocurrencia de los siguientes efectos no deseados que se sabe que están relacionados con la administración del clorhidrato de tramadol o paracetamol:

Clorhidrato de tramadol:

Hipotensión postural, bradicardia, colapso.

La vigilancia posterior a la comercialización del clorhidrato de tramadol ha revelado alteraciones poco comunes de efecto tipo Warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (ej. disnea, broncoespasmos, jadeos, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): cambios en el apetito debilidad motora y depresión respiratoria.

Se pueden presentar efectos secundarios psíquicos después de la administración de clorhidrato de tramadol que varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios en el estado de ánimo, (generalmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (ej. Trastornos en la toma de decisiones, percepción).

Se ha reportado empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.

Pueden presentarse síntomas de síndrome de abstinencia a fármaco, similares a los que ocurren durante el retiro de opioides como los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas se han observado muy raramente si se discontinúa abruptamente el clorhidrato de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Paracetamol:

Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero puede presentarse hipersensibilidad incluyendo sarpullido. Ha habido reportes de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero no necesariamente estuvieron relacionados causalmente con el paracetamol.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ha habido varios reportes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no cambió.

Trastornos nutricionales y metabólicos: se han reportado casos de PGA con frecuencia desconocida, cuando se utiliza paracetamol solo o con el tratamiento concomitante de penicilinas isoxazólicas (por ejemplo, flucloxacilina), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado.

INSERTO

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Zaldiar puede causar efectos secundarios, sin embargo, no todas las personas los presentan.

Muy comunes: más de 1 en 10 personas tratadas

Náusea,
Mareos, somnolencia

Comunes: menos de 1 en 10, pero más de 1 en 100 personas tratadas

Vómitos, problemas de digestión (constipación, flatulencia, diarrea) dolor de estómago, sequedad bucal,
Picazón, sudoración,
Dolor de cabeza, temblores,
Confusión, trastornos del sueño. cambios en el humor (ansiedad, nerviosismo, sensación de euforia)

Poco comunes: menos de 1 en 100, pero más de 1 en 1.000 personas tratadas.

Aumento del pulso o presión arterial, ritmo cardíaco o trastornos del ritmo cardíaco,
Dificultad o dolor para tragar agua,
Reacciones cutáneas (rash, urticaria).
Hormigueo, adormecimiento o sensación de agujas y pinchazos en los miembros, sonidos en el oído, contracciones musculares involuntarias,
Depresión, pesadillas, alucinaciones (oír, ver o sentir cosas que realmente no están), lapsus de memoria,
Dificultad para tragar, sangre en las heces,
Calofríos, bochornos, dolor al pecho,
Dificultad para respirar.

Raros: menos de 1 en 1000, pero más de 1 en 10.000 personas tratadas.

Crisis convulsivas, dificultad para llevar a cabo movimientos coordinados,
Adicción, Visión borrosa.
Síncope

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los siguientes son los efectos secundarios reconocidos que han sido reportados por personas que usan medicamentos que contienen sólo tramadol o sólo paracetamol. Sin embargo, si usted experimenta alguno de estos mientras está tomando Zaldiar, consulte a su médico de inmediato:

Si presenta convulsiones.

Si se siente débil al pararse desde una posición acostado o sentado, bajo ritmo cardíaco, palidez, cambios en el apetito, debilidad muscular, respiración más débil, cambios en el humor, cambios en la actividad, cambios en la percepción, empeoramiento de asma existente. En algunos casos raros, un rash cutáneo que indica una reacción alérgica, puede desarrollarse con hinchazón súbita de cuello y cara, dificultades para respirar o caída de la presión sanguínea y debilidad. Si esto sucede, detenga el tratamiento y vea a su médico inmediatamente. Usted no debe tomar esta medicina nuevamente.

En raras ocasiones, personas que han estado tomando tramadol por largo tiempo pueden no sentirse bien si detienen bruscamente el tratamiento. Pueden sentirse agitados, ansiosos, nerviosos o impacientes. Pueden estar hiperactivos, tener dificultad para dormir y tener trastornos estomacales o intestinales. Muy pocas personas pueden también tener ataques de pánico, alucinaciones, percepciones inusuales tales como picazón, hormigueo y adormecimiento, y ruido en los oídos (tinnitus). Si usted experimenta uno de estas dolencias después de dejar de tomar Zaldiar, por favor consulte a su médico.

En casos excepcionales las pruebas sanguíneas pueden revelar ciertas anormalidades, por ejemplo, bajo recuento de plaquetas, lo que puede resultar en sangrado de nariz o de encías.

El uso de Zaldiar junto con otros medicamentos como por ejemplo fenprocoumon, Warfarina pueden aumentar el riesgo de sangrado. Cualquier sangrado prolongado o inesperado debe ser comunicado a su médico inmediatamente.

Trastornos nutricionales y metabólicos: se han reportado casos de PGA con frecuencia desconocida, cuando se utiliza paracetamol solo o con el tratamiento concomitante de penicilinas isoxazólicas (por ejemplo, flucloxacilina), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado.

Si alguno de estos efectos llega a ser serio o usted nota algún efecto secundario que no está indicado en este folleto, por favor dígalo a su médico o farmacéutico.

NUEVAS INTERACCIONES

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos

El uso concomitante está contraindicado con:

Inhibidores no selectivos de la MAO

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

Inhibidores selectivos de la MAO-A

Extrapolación de los inhibidores no selectivos de la MAO

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

Inhibidores selectivos de la MAO-B

Síntomas de excitación central que evocan el síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe haber un periodo de dos semanas antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol.

Carbamazepina y otros inductores enzimáticos

Riesgo de reducción en la eficacia y menor duración debido a la disminución en las concentraciones plasmáticas de tramadol.

Uso concomitante que debe tomarse en consideración:

Otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos. Incremento en el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.

Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos,

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos. medicamentos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estas sustancias activas pueden ocasionar un aumento en la depresión central. El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas.

Como sea médicamente apropiado, se deberán realizar evaluaciones periódicas del tiempo de protrombina cuando se administren concurrentemente ZALDIAR® y compuestos del tipo warfarina debido a que ha habido reportes de aumento en el INR.

Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como por ejemplo el ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito 0-desmetilado activo. No se ha estudiado la importancia clínica de dicha interacción.

Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros productos medicinales que reducen el umbral convulsivo (como el bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

La velocidad de absorción del paracetamol puede aumentarse por la metoclopramida o la domperidona y la absorción reducida por la colestiramina.

En un limitado número de estudios la aplicación pre y postoperatoria del antagonista 5-HT₃ antiemético ondansetrón incrementó el requerimiento de clorhidrato de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Se debe tener precaución del uso terapéutico concomitante de paracetamol con penicilinas isoxazólicas (por ejemplo, fluoxacilina), ya que ha sido reportado que la ingesta simultánea se asocia con acidosis piroglutámica (PGA), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado.

INSERTO

Tomando otras medicinas

Por favor diga a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo aquellos obtenidos sin receta.

Importante: Este medicamento contiene paracetamol y tramadol clorhidrato. Informe a su médico si está tomando otros medicamentos que contengan paracetamol y tramadol clorhidrato, de manera que usted no exceda las dosis máximas diarias.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Usted no debe tomar Zaldiar junto con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)

Interacción entre Tramadol y medicamentos serotoninérgicos

No se recomienda tomar Zaldiar con los siguientes:

Carbamazepina (un medicamento usado comúnmente para tratar la epilepsia o algunos tipos de dolor severo como ataques raciales, llamados neuralgia del trigémino).

Buprenorfina, nalbuphina o pentazocina (analgésicos tipo opiáceo). El efecto analgésico puede verse reducido.

El riesgo de efectos secundarios aumenta si usted toma también:

Triptanos (para la migraña) o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (para la depresión). Si usted experimenta confusión, cansancio, fiebre, sudoración, movimientos no coordinados de miembros u ojos, sacudidas no controlables de los músculos o diarrea, usted deberá llamar a su médico.

Tranquilizantes, píldoras para dormir, otros analgésicos como morfina y codeína (también como medicina para la tos), baclofeno (un relajante muscular), medicamentos para bajar la presión sanguínea, antidepresivos, antialérgicos. Usted puede sentirse somnoliento o débil. Si esto sucede, llame a su médico.

Antidepresivos, anestésicos, neurolépticos (medicamentos que afectan el estado mental) o bupropion (para ayudar a dejar de fumar). El riesgo de tener una crisis convulsiva puede estar aumentado. Su médico le dirá si Zaldiar es adecuado para usted.

Warfarina o fenprocoumon (para adelgazar la sangre). La efectividad de estos medicamentos puede estar alterada y puede ocurrir sangrado. Cualquier sangrado prolongado o no esperado debe ser informado a su médico inmediatamente.

La efectividad de Zaldiar puede estar alterada si usted también toma:

Metoclopramida, domperidona u ondansetron (medicamentos para el tratamiento de náuseas y vómitos),

Colestiramina (medicamento para reducir el colesterol en la sangre),

Ketoconazol o eritromicina (medicamentos contra las infecciones).

Debe tenerse precaución cuando se utilice paracetamol de forma concomitante con penicilinas isoxazólicas (p.ej. flucloxacilina), ya que se ha notificado que la ingesta simultánea se asocia con acidosis piroglutámica (PGA), especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Su médico le dirá que medicamentos son seguros para tomar con Zaldiar.,

Adicionalmente, se Niega inserto para el usuario, inserto versión 3.1_CO de septiembre 2018 e información para el prescriptor, IPP versión 18.1_CO de septiembre 2018; por cuanto, no se ajustan las indicaciones conforme al llamado a revisión de oficio del Acta 12 de 2021, numeral 3.4.2.

3.1.9.3 DAIVOBET® GEL 50 MCG + 0.5 MG/ G

Expediente :20093919
Radicado :20221122325
Fecha :21/06/2022
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada 100 g de gel contienen calcipotriol monohidrato equivalente a calcipotriol base 5 mg, betametasona dipropionato equivalente a betametasona base 50 mg

Forma farmacéutica: gel

Indicaciones:

Tratamiento tópico de la psoriasis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Daivobet® está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular. Debido al contenido de calcipotriol, Daivobet® está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Debido al contenido de corticosteroides, Daivobet® está contraindicado en las siguientes condiciones: lesiones virales de la piel (por ejemplo, herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas.

nuevas advertencias y precauciones:

sobre el sistema endocrino: se encontraron reacciones adversas en relación con tratamiento sistémico de corticosteroides, tales como la supresión adrenocortical o impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus, también pueden ocurrir durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa del cuero cabelludo y del cuerpo, en el que se empleó una combinación de dosis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



altas de Daivobet® gel (aplicación en cuero cabelludo) y altas dosis de Daivobet® ungüento (aplicación corporal), 5 de 32 pacientes mostraron una disminución en el límite normal de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (acth) después de 4 semanas de tratamiento. Alteraciones visuales: el uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc). Efectos sobre el metabolismo del calcio: debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima semanal (100g), los niveles séricos de calcio se normalizan rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Reacciones adversas locales: Daivobet® gel contiene un potente esteroide del grupo iii por lo que debe evitarse el tratamiento concurrente con otros esteroides sobre la misma área tratada. La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Debe instruirse al paciente para un uso correcto del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas. Infecciones concomitantes de la piel: cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con terapia antimicrobiana. Sin embargo, si la infección empeora, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Interrupción del tratamiento: cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos de rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo posterior al tratamiento.

uso a largo plazo: con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide. Situaciones no evaluadas. No hay experiencia con el empleo de Daivobet® en psoriasis guttata. Tratamiento simultáneo y exposición uv: Daivobet® ungüento para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Daivobet® gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero sólo se cuenta con experiencia limitada con relación a la combinación de Daivobet® con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, o con otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia. Durante el tratamiento con Daivobet® gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz solar natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación uv si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Reacciones adversas a los excipientes. Daivobet® gel contiene butilhidroxitolueno (e321) como un excipiente, el cual puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. Nuevas interacciones. No se han realizado estudios de interacciones con Daivobet®. Nueva información para embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir. Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de Daivobet® gel en mujeres

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad reproductiva, aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 por embarazo) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de mujeres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Daivobet® gel cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales. Lactancia: la betametasona se excreta en leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante es poco probable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Daivobet® a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique Daivobet® en los senos durante el periodo de lactancia. Fertilidad: los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o dipropionato de betametasona no han mostrado disfunciones en la fertilidad masculina y femenina. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria: Daivobet® gel tiene un efecto nulo o despreciable sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 12 de mayo de 2022 allegada mediante radicado No. 20221122325
- Información para prescribir versión 12 de mayo de 2022 allegada mediante radicado No. 20221122325

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Daivobet® gel debe aplicarse en las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuarse tras revisión médica y bajo supervisión médica constante.

Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe exceder el 30%

Si se usa en el cuero cabelludo

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pueden tratarse con Daivobet® gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1g y 4g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4g equivalen a una cucharadita).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en pacientes con insuficiencia renal severa o trastornos hepáticos severos no han sido evaluadas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en niños menores de 18 años no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles en niños de 12 a 17 años se describen en las secciones 7.8 y 8.1. No obstante, no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

Método de administración

Daivobet® gel no debe aplicarse directamente en la cara o en los ojos. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el cabello en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de Daivobet® gel. Daivobet® gel debe permanecer en la piel cabelluda durante la noche o durante el día.

El frasco de Daivobet® gel debe agitarse antes de usarse y debe aplicarse en el área afectada. Las manos deben lavarse después de su uso.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de uso

Efectos sobre el sistema endocrino

Daivobet® gel contiene un esteroide potente del grupo III y debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Se encontraron reacciones adversas en relación con el tratamiento sistémico de corticosteroides, tales como la supresión adrenocortical o impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden ocurrir también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa del cuero cabelludo y del cuerpo, en el que se empleó una combinación de dosis altas de Daivobet® gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de Daivobet® ungüento (aplicación corporal), 5 de 32 pacientes mostraron una disminución en el límite normal de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alteraciones visuales

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g), los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal.

Reacciones adversas locales

Daivobet® gel contiene un potente esteroide del grupo III por lo que debe evitarse el tratamiento concurrente con otros esteroides sobre la misma área tratada.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas.

Debe instruirse al paciente para un uso correcto del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas.

Infecciones concomitantes de la piel

Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con terapia antimicrobiana. Sin embargo, si la infección empeora, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse.

Interrupción del tratamiento

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos de rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo posterior al tratamiento.

Uso a largo plazo

Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide.

Situaciones no evaluadas

No hay experiencia con el empleo de Daivobet® en psoriasis guttata.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento simultáneo y exposición UV

Daivobet® ungüento para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Daivobet® gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero solo se cuenta con experiencia limitada con relación a la combinación de Daivobet con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, o con otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia.

Durante el tratamiento con Daivobet® gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz solar natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas a los excipientes

Daivobet® gel contiene butilhidroxitolueno (E321) como un excipiente, el cual puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos no deseados (Reacciones adversas)

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis agrupado de la información de estudios clínicos incluyendo estudios de seguridad posteriores a la autorización y notificaciones espontáneas.

La reacción adversa reportada más frecuentemente durante el tratamiento es prurito.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA SOC, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente reportadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy Frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $<1/10$)
Poco Frecuentes	($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)
Raras	($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)
Muy raras	($<1/10,000$)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones e infestaciones	
Poco Frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Infección cutánea* Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Poco Frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Irritación ocular
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Prurito
Poco Frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Sarpullido*** Acné Sensación de ardor en la piel Irritación cutánea Piel seca
Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Estrías cutáneas Exfoliación cutánea
Frecuencia no conocida	Cambios de color del pelo****
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco Frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Dolor en el sitio de aplicación*****
Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.00$	Efecto de recaída

* Se han reportado infecciones cutáneas, incluidas infecciones bacterianas, micóticas y virales

** Ver sección 7.4.

*** Se han reportado varios tipos de reacciones alérgicas tales como sarpullido eritematoso y sarpullido pustuloso.

**** Se ha notificado un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.

***** El ardor en el sitio de aplicación se incluye en la categoría de dolor en el sitio de aplicación.

Se considera que las siguientes reacciones adversas están relacionadas con las clasificaciones farmacológicas de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, sarpullido, dermatitis,

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos después del uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (vea sección 7.4).

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales después de la administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse supresión adrenocortical, cataratas, infecciones, impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente después de un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (vea sección 7.4).

Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad en poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 216 sujetos adolescentes fueron tratados en tres estudios clínicos abiertos.

Vea la sección 8.1 para obtener más detalles sobre los estudios.

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

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

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Daivobet® gel debe aplicarse en las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuarse tras revisión médica y bajo supervisión médica constante.

Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe exceder el 30%

Si se usa en el cuero cabelludo

Pueden tratarse con Daivobet® gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1g y 4g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4g equivalen a una cucharadita).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en pacientes con insuficiencia renal severa o trastornos hepáticos severos no han sido evaluadas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en niños menores de 18 años no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles en niños de 12 a 17 años se describen en las secciones 7.8 y 8.1. No obstante, no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

Método de administración

Daivobet® gel no debe aplicarse directamente en la cara o en los ojos. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el cabello en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de Daivobet® gel. Daivobet® gel debe permanecer en la piel cabelluda durante la noche o durante el día.

El frasco de Daivobet® gel debe agitarse antes de usarse y debe aplicarse en el área afectada. Las manos deben lavarse después de su uso.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de uso

Efectos sobre el sistema endocrino

Daivobet® gel contiene un esteroide potente del grupo III y debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Se encontraron reacciones adversas en relación con el tratamiento sistémico de corticosteroides, tales como la supresión

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adrenocortical o impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden ocurrir también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa del cuero cabelludo y del cuerpo, en el que se empleó una combinación de dosis altas de Daivobet® gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de Daivobet® ungüento (aplicación corporal), 5 de 32 pacientes mostraron una disminución en el límite normal de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento.

Alteraciones visuales

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g), los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal.

Reacciones adversas locales

Daivobet® gel contiene un potente esteroide del grupo III por lo que debe evitarse el tratamiento concurrente con otros esteroides sobre la misma área tratada.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas.

Debe instruirse al paciente para un uso correcto del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas.

Infecciones concomitantes de la piel

Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con terapia antimicrobiana. Sin embargo, si la infección empeora, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interrupción del tratamiento

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos de rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo posterior al tratamiento.

Uso a largo plazo

Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide.

Situaciones no evaluadas

No hay experiencia con el empleo de Daivobet® en psoriasis guttata.

Tratamiento simultáneo y exposición UV

Daivobet® ungüento para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Daivobet® gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero solo se cuenta con experiencia limitada con relación a la combinación de Daivobet con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, o con otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia.

Durante el tratamiento con Daivobet® gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz solar natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas a los excipientes

Daivobet® gel contiene butilhidroxitolueno (E321) como un excipiente, el cual puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos no deseados (Reacciones adversas)

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis agrupado de la información de estudios clínicos incluyendo estudios de seguridad posteriores a la autorización y notificaciones espontáneas.

La reacción adversa reportada más frecuentemente durante el tratamiento es prurito. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA SOC, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por las más frecuentemente reportadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

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)

Infecciones e infestaciones	
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Infección cutánea* Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Irritación ocular
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$	Prurito
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Sarpullido*** Acné Sensación de ardor en la piel Irritación cutánea Piel seca
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Estrías cutáneas Exfoliación cutánea
Frecuencia no conocida	Cambios de color del pelo****
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco Frecuente $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Dolor en el sitio de aplicación*****
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Efecto de recaída

* Se han reportado infecciones cutáneas, incluidas infecciones bacterianas, micóticas y virales

** Ver sección 7.4.

*** Se han reportado varios tipos de reacciones alérgicas tales como sarpullido eritematoso y sarpullido pustuloso.

Acta No. 05 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



****** Se ha notificado un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.**

******* El ardor en el sitio de aplicación se incluye en la categoría de dolor en el sitio de aplicación.**

Se considera que las siguientes reacciones adversas están relacionadas con las clasificaciones farmacológicas de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, sarpullido, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos después del uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (vea sección 7.4).

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales después de la administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse supresión adrenocortical, cataratas, infecciones, impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente después de un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (vea sección 7.4).

Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad en poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 216 sujetos adolescentes fueron tratados en tres estudios clínicos abiertos.

Vea la sección 8.1 para obtener más detalles sobre los estudios.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 12 de mayo de 2022 y la información para prescribir versión 12 de mayo de 2022 allegados mediante radicado No. 20221122325.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.1.9.4 MICARDIS AMLO® 80 MG/10MG
MICARDIS AMLO® 80 MG/5MG**

Expediente :20017104 / 20017107
Radicado :20221129768 / 20221129760
Fecha :29/06/2022
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene: telmisartán 80 mg, amlodipino besilato (13,87 mg) equivalente a amlodipino base 10 mg
- Cada tableta contiene: telmisartán 80 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino 5 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial (primaria).

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 cardíaco)
- 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).
- el producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que Pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del compuesto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Embarazo

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada 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 trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis® amlo.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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.

Inductores del cyp3a4

Después de la administración concomitante de inductores del cyp3a4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina).

Otros

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la seguridad 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. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con amlodipina debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipina para la madre.

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.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión No. 2022MAR04_V08 allegado en el radicado inicial
- Información para prescribir versión No. V_08 del 04 de Marzo de 2022 allegado en el radicado inicial

Nueva dosificación
Posología y administración

Posología

Adultos
MICARDIS® AMLO de 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 [8, 9].

Tratamiento inicial

El paciente puede iniciar el tratamiento con MICARDIS® AMLO cuando es poco probable que la presión arterial pueda controlarse 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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario modificar la dosis en pacientes geriátricos.

En el paciente geriátrico, se recomiendan pautas posológicas normales de amlodipina; sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, y Farmacocinética)].

Pacientes pediátricos

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.

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para el paciente con insuficiencia renal, incluso el que se encuentra en diálisis [13, 15, 16]. El telmisartán no se elimina por hemofiltración [17] y no es dializable [16]. La amlodipina no es dializable [13].

Insuficiencia hepática

En el paciente con insuficiencia hepática leve a moderada, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución [13, 17]. La posología de telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez por día (véase la sección Contraindicaciones) [17].

Modo de administración

Los comprimidos de MICARDIS® AMLO se deben administrar por vía oral una vez al día; deben ingerirse enteros con líquido [18]. MICARDIS® AMLO puede tomarse con la comida o lejos de ella].

INSTRUCCIONES DE USO

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

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

A menos que el tratamiento continuo con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo [26].

Hipercalcemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hipercalcemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca [27]. 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 ahorradores de 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.

Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido, por ejemplo, a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis [28], por lo que los pacientes con trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática pueden presentar depuración reducida.

La vida media de la amlodipina se prolonga y los valores del AUC son más elevados en los pacientes 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 [12].

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Se recomienda monitorear periódicamente los niveles séricos de potasio y de creatinina cuando se administra MICARDIS® AMLO a pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS® AMLO en pacientes con trasplante reciente de riñón.

El telmisartán no se elimina por hemofiltración [17] y no es dializable [16].

La amlodipina no es dializable [13].

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles 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 no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o del inhibidor directo de renina aliskiren [29], a un bloqueador del receptor de la angiotensina II) y, por lo tanto, se debe limitar a casos individuales seleccionados, con monitoreo estrecho de la función renal [30] (véase la sección Contraindicaciones).

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 rara vez insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán [31].

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con los pacientes que presentan estos trastornos [32].

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 sufrido un infarto de miocardio [13].

Pacientes con insuficiencia cardíaca
En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparado 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 puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad [12].

Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, como ser en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con antihipertensivos como los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En los pacientes con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. A los pacientes con diabetes mellitus se les deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ejemplo, pruebas de esfuerzo, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO [33, 34].

Pacientes geriátricos

En los pacientes geriátricos, se recomienda precaución al aumentar la dosis de amlodipina (véanse las secciones Posología y administración, y Farmacocinética) [12].

Inductores del CYP3A4

Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de Amlodipina puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Diferencias étnicas

MICARDIS® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina) [8, 9].

Cardiopatía isquémica

Tal como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Sodio

Los comprimidos MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente “no tienen sodio”

Sorbitol

Los comprimidos MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg contienen 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es fuente de fructosa. El uso de los comprimidos de MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y no se debe empezar el tratamiento durante el embarazo. El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A menos que el tratamiento continuado con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

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

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Está demostrado que la exposición a los bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalcemia).

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

Los niños cuyas madres han tomado bloqueadores del receptor de la angiotensina II deben ser controlados periódicamente por hipotensión [26].

Amlodipina:

No se ha establecido la seguridad de la amlodipina en el embarazo humano [12].

En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva en dosis altas (véase la sección Toxicología) [12].

Lactancia

Micardis® AMLO está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana [35]. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna [36].

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%. [12].

Se desconoce el efecto de la amlodipina en los lactantes [37]. 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 (véase la sección Contraindicaciones). La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con Amlodipina debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipina para la madre.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos con la combinación a dosis fija ni con los componentes individuales.

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

En estudios preclínicos, no se observaron efectos del telmisartán en la fertilidad de machos ni de 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 (véase la sección Toxicología) [12].

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos ocasionalmente pueden causar síncope, somnolencia, mareo o vértigo. En caso de experimentar estos eventos adversos, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

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 [9].

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 [61]. En general, se observó 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 [61].

Las reacciones adversas informadas previamente respecto de uno de los componentes (telmisartán [32] o amlodipina [12]) también pueden ser potenciales reacciones adversas de MICARDIS® AMLO, aun cuando no hayan sido observadas en estudios clínicos o durante el período post comercialización. Por lo tanto, además de las reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 post comercialización, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (incluido sepsis fatal) ²
	Infección del tracto respiratorio superior ²
	Infección del tracto urinario ²
	Cistitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ³
	Trombocitopenia ^{2,3}
	Anemia ²
	Eosinofilia ²
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ²
	Hipersensibilidad ^{2,3}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia ²
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ²
	Hiperglucemia ³
	Hiponatremia ² [66]
Trastornos psiquiátricos	Depresión ^{1,2,3}
	Ansiedad ^{1,2,3}
	Estado confusional ³
	Insomnio ^{1,2,3}
	Alteración del humor ³
Trastornos del sistema nervioso	Síncope (pérdida de conocimiento) ^{1,2,3}
	Somnolencia ^{1,3}
	Mareo ^{1,3}
	Trastorno extrapiramidal ³
	Hipertonia ³
	Migraña ¹
	Cefalea ^{1,3}
	Neuropatía periférica ^{1,3}
	Parestesia ^{1,3}
	Hipoestesia ^{1,3}
	Disgeusia ^{1,3}
	Temblor ^{1,3}
Trastornos oculares	Alteración visual ^{2,3}
	Diplopia ³
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo ^{1,2}
	Acúfenos ³
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio ³
	Taquicardia ventricular ³
	Arritmia ³
	Fibrilación auricular ³
	Bradicardia ^{1,2,3}
	Taquicardia ²
	Palpitaciones ^{1,3}
Trastornos vasculares	Hipotensión ^{1,2,3}
	Hipotensión ortostática ^{1,2}
	Rubefacción ^{1,3}
	Vasculitis ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^{2,3}
	Tos ^{1,3}
	Rinitis ³
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³
	Gastritis ³
	Dolor abdominal ^{1,2,3}

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Diarrea ^{1,2,3}
	Vómitos ^{1,2,3}
	Hipertrofia gingival ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2,3}
	Estreñimiento ³
	Náusea ^{1,3}
	Boca seca ^{1,2,3}
	Flatulencia ²
	Molestia abdominal ²
	Cambio del hábito intestinal ³
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis ³
	Ictericia ³
	Función hepática anormal / trastorno hepático ^{2, 3}
	Enzimas hepáticas aumentadas (mayormente compatible con colestasis) ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica ³
	síndrome de stevens-johnson ³
	Angioedema (incluido el fatal) ^{2,3}
	Eritema multiforme ³
	Dermatitis exfoliante ³
	Erupción medicamentosa ²
	Erupción cutánea tóxica ²
	Reacción de fotosensibilidad ³
	Urticaria ^{2,3}
	Eczema ^{1,2}
	Eritema ^{1,2}
	Erupción ^{1,2,3}
	Prurito ^{1,2,3}
	Alopecia ³
	Púrpura ³
	Decoloración de la piel ³
	Hiperhidrosis ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ^{1,2,3}
	Dolor de espalda ^{1,2,3}
	Dolor en una extremidad (dolor de pierna) ^{1,2}
	Dolor del tendón (síntomas tipo tendinitis) ²
	Inflamación articular ³
	Espasmos musculares (calambres en las piernas) ^{1,2,3}
	Mialgia ^{1,2,3}
Trastornos renales y urinarios	Deterioro renal (incluida injuria renal aguda) ²
	Nicturia ^{1,3}
	Trastorno de la micción ³
	Polaquiuria ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil ^{1,3}
	Ginecomastia ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico ^{1,2,3}
	Dolor ³
	Edema ^{1,3}
	Edema periférico ¹
	Astenia (debilidad) ^{1,2,3}
	Fatiga ^{1,3}
	Malestar ^{1,3}

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Exploraciones complementarias	Enfermedad de tipo gripal ²
	Enzimas hepáticas aumentadas ^{1,2}
	Creatinina en sangre elevada ²
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada ²
	Hemoglobina disminuida ²
	Ácido úrico en sangre elevado ^{1,2}
	Peso aumentado ³
	Peso disminuido ³

¹ Reacciones adversas de la CDF telmisartán + amlodipina

² Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

³ Reacciones adversas de amlodipina como monoterapia

⁵ La mayoría de los casos de función hepática anormal / trastorno hepático causados por telmisartán conocidos por la experiencia post comercialización se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.

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

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

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Adultos

MICARDIS® AMLO de 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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 [8, 9].

Tratamiento inicial

El paciente puede iniciar el tratamiento con MICARDIS® AMLO cuando es poco probable que la presión arterial pueda controlarse 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

Pacientes geriátricos

No es necesario modificar la dosis en pacientes geriátricos.

En el paciente geriátrico, se recomiendan pautas posológicas normales de amlodipina; sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, y Farmacocinética)].

Pacientes pediátricos

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.

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para el paciente con insuficiencia renal, incluso el que se encuentra en diálisis [13, 15, 16]. El telmisartán no se elimina por hemofiltración [17] y no es dializable [16]. La amlodipina no es dializable [13].

Insuficiencia hepática

En el paciente con insuficiencia hepática leve a moderada, MICARDIS® AMLO se debe administrar con precaución [13, 17]. La posología de telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez por día (véase la sección Contraindicaciones) [17].

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modo de administración

Los comprimidos de MICARDIS® AMLO se deben administrar por vía oral una vez al día; deben ingerirse enteros con líquido [18]. MICARDIS® AMLO puede tomarse con la comida o lejos de ella].

INSTRUCCIONES DE USO

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

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

A menos que el tratamiento continuo con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo [26].

Hipercalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hipercalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal o insuficiencia cardíaca [27]. 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 ahorradores de 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.

Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido, por ejemplo, a tratamiento diurético

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO.

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina en su mayor parte en la bilis [28], por lo que los pacientes con trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática pueden presentar depuración reducida.

La vida media de la amlodipina se prolonga y los valores del AUC son más elevados en los pacientes 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 [12].

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 monitorear periódicamente los niveles séricos de potasio y de creatinina cuando se administra MICARDIS® AMLO a pacientes con insuficiencia renal. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS® AMLO en pacientes con trasplante reciente de riñón.

El telmisartán no se elimina por hemofiltración [17] y no es dializable [16].

La amlodipina no es dializable [13].

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles 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 no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o del inhibidor directo de renina aliskiren [29], a un bloqueador del receptor de la angiotensina

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



II) y, por lo tanto, se debe limitar a casos individuales seleccionados, con monitoreo estrecho de la función renal [30] (véase la sección Contraindicaciones).

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 rara vez insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de telmisartán [31].

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con los pacientes que presentan estos trastornos [32].

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 sufrido un infarto de miocardio [13].

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio de amlodipina, a largo plazo, comparado 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.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los bloqueadores de los canales de calcio, incluida la amlodipina, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad [12].

Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, como ser en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con antihipertensivos como los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En los pacientes con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. A los pacientes con diabetes mellitus se les deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ejemplo, pruebas de esfuerzo, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS® AMLO [33, 34].

Pacientes geriátricos

En los pacientes geriátricos, se recomienda precaución al aumentar la dosis de amlodipina (véanse las secciones Posología y administración, y Farmacocinética) [12].

Inductores del CYP3A4

Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de Amlodipina puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Diferencias étnicas

MICARDIS® AMLO fue eficaz en el tratamiento de pacientes de raza negra (por lo general, una población con baja concentración de renina) [8, 9].

Cardiopatía isquémica

Tal como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Sodio

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los comprimidos MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente “no tienen sodio

Sorbitol

Los comprimidos MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg contienen 337,28 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es fuente de fructosa. El uso de los comprimidos de MICARDIS® AMLO de 80/5 mg y 80/10 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y no se debe empezar el tratamiento durante el embarazo. El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo.

A menos que el tratamiento continuado con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

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

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Está demostrado que la exposición a los bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Los niños cuyas madres han tomado bloqueadores del receptor de la angiotensina II deben ser controlados periódicamente por hipotensión [26].

Amlodipina:

No se ha establecido la seguridad de la amlodipina en el embarazo humano [12].

En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva en dosis altas (véase la sección Toxicología) [12].

Lactancia

Micardis® AMLO está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana [35]. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna [36].

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%. [12].

Se desconoce el efecto de la amlodipina en los lactantes [37]. 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 (véase la sección Contraindicaciones). La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con Amlodipina debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipina para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos con la combinación a dosis fija ni con los componentes individuales.

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

En estudios preclínicos, no se observaron efectos del telmisartán en la fertilidad de machos ni de hembras.

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos clínicos son insuficientes 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 (véase la sección Toxicología) [12].

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos ocasionalmente pueden causar síncope, somnolencia, mareo o vértigo.

En caso de experimentar estos eventos adversos, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

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 [9].

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 [61]. En general, se observó 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 [61].

Las reacciones adversas informadas previamente respecto de uno de los componentes (telmisartán [32] o amlodipina [12]) también pueden ser potenciales reacciones adversas de MICARDIS® AMLO, aun cuando no hayan sido observadas en estudios clínicos o durante el período post comercialización. 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 post comercialización, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (incluido sepsis fatal) ²
	Infección del tracto respiratorio superior ²
	Infección del tracto urinario ²
	Cistitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ³
	Trombocitopenia ^{2,3}
	Anemia ²
	Eosinofilia ²
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ²
	Hipersensibilidad ^{2,3}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia ²
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ²
	Hiperglucemia ³
	Hiponatremia ² [66]
Trastornos psiquiátricos	Depresión ^{1,2,3}
	Ansiedad ^{1,2,3}
	Estado confusional ³
	Insomnio ^{1,2,3}
	Alteración del humor ³
Trastornos del sistema nervioso	Síncope (pérdida de conocimiento) ^{1,2,3}
	Somnolencia ^{1,3}
	Mareo ^{1,3}
	Trastorno extrapiramidal ³
	Hipertonia ³
	Migraña ¹
	Cefalea ^{1,3}
	Neuropatía periférica ^{1,3}
	Parestesia ^{1,3}
	Hipoestesia ^{1,3}
	Disgeusia ^{1,3}
	Temblor ^{1,3}
Trastornos oculares	Alteración visual ^{2,3}
	Diplopia ³
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo ^{1,2}
	Acúfenos ³
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio ³
	Taquicardia ventricular ³
	Arritmia ³
	Fibrilación auricular ³
	Bradicardia ^{1,2,3}
	Taquicardia ²
	Palpitaciones ^{1,3}
Trastornos vasculares	Hipotensión ^{1,2,3}
	Hipotensión ortostática ^{1,2}
	Rubefacción ^{1,3}
	Vasculitis ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^{2,3}
	Tos ^{1,3}
	Rinitis ³
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ³
	Gastritis ³
	Dolor abdominal ^{1,2,3}

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Diarrea ^{1,2,3}
	Vómitos ^{1,2,3}
	Hipertrofia gingival ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2,3}
	Estreñimiento ³
	Náusea ^{1,3}
	Boca seca ^{1,2,3}
	Flatulencia ²
	Molestia abdominal ²
	Cambio del hábito intestinal ³
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis ³
	Ictericia ³
	Función hepática anormal / trastorno hepático ^{2, 3}
	Enzimas hepáticas aumentadas (mayormente compatible con colestasis) ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica ³
	síndrome de stevens-johnson ³
	Angioedema (incluido el fatal) ^{2,3}
	Eritema multiforme ³
	Dermatitis exfoliante ³
	Erupción medicamentosa ²
	Erupción cutánea tóxica ²
	Reacción de fotosensibilidad ³
	Urticaria ^{2,3}
	Eczema ^{1,2}
	Eritema ^{1,2}
	Erupción ^{1,2,3}
	Prurito ^{1,2,3}
	Alopecia ³
	Púrpura ³
	Decoloración de la piel ³
	Hiperhidrosis ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ^{1,2,3}
	Dolor de espalda ^{1,2,3}
	Dolor en una extremidad (dolor de pierna) ^{1,2}
	Dolor del tendón (síntomas tipo tendinitis) ²
	Inflamación articular ³
	Espasmos musculares (calambres en las piernas) ^{1,2,3}
	Mialgia ^{1,2,3}
Trastornos renales y urinarios	Deterioro renal (incluida injuria renal aguda) ²
	Nicturia ^{1,3}
	Trastorno de la micción ³
	Polaquiuria ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil ^{1,3}
	Ginecomastia ³
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico ^{1,2,3}
	Dolor ³
	Edema ^{1,3}
	Edema periférico ¹
	Astenia (debilidad) ^{1,2,3}
	Fatiga ^{1,3}
	Malestar ^{1,3}

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Exploraciones complementarias	Enfermedad de tipo gripal ²
	Enzimas hepáticas aumentadas ^{1,2}
	Creatinina en sangre elevada ²
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada ²
	Hemoglobina disminuida ²
	Ácido úrico en sangre elevado ^{1,2}
	Peso aumentado ³
	Peso disminuido ³

¹ Reacciones adversas de la CDF telmisartán + amlodipina

² Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

³ Reacciones adversas de amlodipina como monoterapia

⁵ La mayoría de los casos de función hepática anormal / trastorno hepático causados por telmisartán conocidos por la experiencia post comercialización se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión No. 2022MAR04_V08 y la información para prescribir versión No. V_08 del 04 de Marzo de 2022 allegados en el radicado inicial.

3.1.9.5 BELARINA® TABLETAS

Expediente :20025222
Radicado :20221132136
Fecha :01/07/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Clormadinona Acetato 2 mg., Etinilestradiol 0,02 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:
Los anticonceptivos orales combinados (acos) no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Belarina® debe ser discontinuado de inmediato si alguna de estas condiciones ocurre durante la administración:

O presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (vte)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- trombosis venosa presente (en tratamiento anticoagulante) o en el historial médico (trombosis venosa profunda (tvp), embolia pulmonar (ep)).
- predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como apc-resistencia (incluyendo factor v de leiden), deficiencia antitrombina-iii, deficiencia proteína c, deficiencia proteínas.
- cirugía mayor con inmovilización prolongada
- un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo

O presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ate)

- trombosis arterial presente o en el historial médico (ej. Infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (ej. Angina pectoris).
- enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (ej. Ataque transitorio isquémico, ati).
- predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
- presencia de un factor de riesgo alto o múltiples factores de riesgo para trombosis arterial o la presencia de un factor de riesgo serio como:
 - O diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - O hipertensión severa
 - O dislipoproteinemia severa
 - O sospecha o presencia de embarazo.
 - O diabetes mellitus no controlada
 - O hipertensión arterial no controlada
 - O hepatitis, ictericia
 - O trastornos de la función hepática hasta que los valores de la función hepática hayan retornado a lo normal.
 - O prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógenos.
 - O síndrome de dubin johnson, síndrome de rotor.
 - O antecedente de, o tumores hepáticos existentes.
 - O porfiria
 - O trastornos graves del metabolismo de los lípidos
 - O pancreatitis o antecedentes de tal condición, si se encuentra asociada con hipertrigliceridemia grave.
 - O depresión severa.
 - O presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o del útero.
 - O otosclerosis que se haya deteriorado durante los embarazos previos.
 - O amenorrea no explicada.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- O hiperplasia endometrial.
- O sangrado genital sin explicación.
- O hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o alguno de sus excipientes.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.02 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.02mg están contraindicadas también para el uso concomitante con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas advertencias y precauciones Advertencias

El tabaquismo incrementa el riesgo de los efectos colaterales cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (acos). Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres mayores de 35 años. Mujeres mayores de 35 que fuman deben utilizar otro método anticonceptivo.

Si alguna de las condiciones de riesgo de riesgo abajo mencionadas está presente, se debe discutir la conveniencia de belarina® con la mujer.

Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o se deterioran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico, para determinar si el tratamiento deberá ser discontinuado.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran que existe una conexión entre la administración de anticonceptivos orales y un incremento del riesgo de la enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, el infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Son muy raros los casos reportados de trombosis que ocurren en usuarias de acos en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, hepático, mesentérico, renal o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (vte)

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (aco) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (vte, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo de vte. Aún no se conoce cómo el riesgo de belarina® compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de vte deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



asegurarse que ella entienda los riesgos de vte con acos, cómo sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de vte es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo en el uso de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan acos y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un vte durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo (ver abajo).

Los estudios epidemiológicos en mujeres quienes usaron baja dosis de aco (<50mcg etinilestradiol), encontraron que de 10.000 mujeres entre 6 y 12 desarrollará una vte en un año.

De 10.000 mujeres que usan acos con levonorgestrel, alrededor de 6 desarrollará una vte en un año.

Aún no se conoce cómo el riesgo de acos con acetato de clormadinona compara con el riesgo de Acos con levonorgestrel.

El número de vte por año con acos de bajas dosis es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el puerperio.

Vte puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de riesgo para vte

El riesgo de complicaciones venosas tromboembólicas en usuarias de acos puede incrementar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Belarina® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales - en este caso su riesgo total de vte deberá ser considerado. Si el balance riesgo - beneficio se considera como negativo, un aco no deberá ser prescrito.

Tabla: factores de riesgo para vte

Factor de riesgo comentario

Obesidad (índice de masa corporal (imc) mayor a 30kg/m²)
el riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el imc.
Particularmente importante si hay otros factores de riesgo presentes.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía o trauma mayor.

Nota: la inmovilización temporal, incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo para vte, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo. en estas situaciones es aconsejable discontinuar el uso del parche/píldora/anillo (en el caso de cirugía programada por lo menos 4 semanas previas a la misma), y no reanudarlo hasta 2 semanas después de la removilización completa. Otro método de anticoncepción debe ser utilizado para evitar el embarazo. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si belarina® no se ha discontinuado a tiempo.

Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana (ej. Antes de los 50 años)
si se sospecha una predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para consejería antes de decidir utilizar cualquier aco.

Otras condiciones médicas asociadas con vte
cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de chron o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.

Aumento de edad
particularmente encima de los 35 años.

No hay un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, particularmente en la 6° semana del puerperio, debe ser considerado.

Síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):
En el evento de síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando un aco.

Síntomas de trombosis venosa profunda (dvt) pueden incluir:

- Edema unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (pe) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (ej. Dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severas (ej. Infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, edema repentino y coloración azul ligera de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ate)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de acos con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (ej. Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ate.

El riesgo de complicaciones arteriales tromboembólicas o accidente cerebro vascular en con el uso de acos incrementa en la mujer con factores de riesgo (ver tabla). Belarina® está contraindicado si la mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo que la pongan a mayor riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales, en este caso su riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo un aco no deberá ser prescrito.

Tabla: factores de riesgo para ate
Factor de riesgo

Comentario

Incremento de la edad
particularmente después de los 35 años

Fumar
mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar acos. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.

Hipertensión

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Obesidad (índice de masa corporal (imc) por encima de 30kg/m²) incrementa el riesgo sustancialmente a medida que aumenta el imc. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años) si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.

Migraña

un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de acos (lo cual puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento.

Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valvular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ate

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando aco.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- repentino problema al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- pérdida de la conciencia con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (ait).

Síntomas de infarto al miocardio (im) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de opresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.
- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire.
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las usuarias de acos deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de belarina® deberá ser discontinuado.

Tumores.

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada con el virus del papiloma humano (hpv). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (ej. Diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que durante la administración de anticonceptivos orales hubo un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama ($rr = 1,24$). El incremento del riesgo es transitorio y gradualmente se reduce dentro de los 10 años posteriores a la terminación de la administración. Estos estudios no indican las causas. El mayor riesgo observado puede ser atribuible al diagnóstico temprano del cáncer de mama en las usuarias de aco, los efectos biológicos de los aco o una combinación de ambas.

Durante la toma de anticonceptivos orales se han reportado tumores hepáticos, en raros casos benignos y en algunos más raros malignos, en casos aislados estos tumores han conducido a hemorragia intrabdominal que amenazó la vida. En el caso de dolor abdominal grave que no desaparece de manera espontánea, hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y belarina® debe ser discontinuado.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Muchas mujeres tomando anticonceptivos orales tuvieron un ligero incremento en la tensión arterial; sin embargo, un incremento clínicamente significativo es raro. La conexión entre la administración de anticonceptivos orales y una hipertensión clínicamente manifiesta hasta el momento no ha sido confirmada. Si se presenta un incremento clínicamente significativo de la tensión arterial durante la administración de belarina® la preparación debe ser discontinuada y debe tratarse la hipertensión. Belarina® puede volver a utilizarse tan pronto como los valores de tensión arterial hayan retornado a lo normal con la terapia antihipertensiva.

En las mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede haber una recurrencia durante la administración de aco. En mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia o un antecedente familiar de tal, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de aco. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de aco hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal. La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere la discontinuación de aco.

Los aco pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

Raramente, puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con un antecedente de cloasma del embarazo. Las mujeres con una tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol y la radiación ultravioleta durante la administración de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades o condiciones, por lo que es necesaria una supervisión médica en los siguientes casos:

- ☐ epilepsia
- ☐ esclerosis múltiple
- ☐ tétano
- ☐ migraña
- ☐ asma
- ☐ insuficiencia cardíaca o renal
- ☐ corea menor
- ☐ diabetes mellitus
- ☐ enfermedades hepáticas
- ☐ dislipoproteinemia
- ☐ enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- ☐ obesidad ($\text{imc} > 30\text{kg/m}^2$)
- ☐ hipertensión arterial endometriosis
- ☐ varices
- ☐ flebitis
- ☐ trastornos de coagulación de la sangre
- ☐ mastopatía
- ☐ mioma uterino
- ☐ herpes gestacional
- ☐ depresión enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de crohn, colitis ulcerativa).

Examen médico/consulta

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes del inicio o reinicio de belarina® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo el historial familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones y las precauciones. Éste debe repetirse anualmente durante la administración de belarina®. También es necesario un examen médico con regularidad debido a las contraindicaciones (por ejemplo, ataques isquémicos transitorios) o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes de trombosis venosa o arterial en la familia) que pueden ocurrir por primera vez con la administración de un anticonceptivo oral. El examen médico también debe incluir la medición de la tensión arterial, examen de mamas, del abdomen, de los órganos genitales internos y externos, un frotis cervical y pruebas de laboratorio adecuadas.

Es importante que la mujer preste atención a la información sobre trombosis venosa y arterial incluyendo el riesgo de belarina® comparado con otros aco, los síntomas vte y ate y que conozca los factores de riesgo y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el prospecto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas hormonales no protegen contra las infecciones por vih (sida) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia.

La omisión de una tableta rosa activa, (ver administración irregular de las tabletas) vómitos o trastornos intestinales como la diarrea, la administración concomitante a largo plazo de ciertos medicamentos o en casos muy raros trastornos metabólicos, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo.

Sangrado intermenstrual y manchado.

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado intermenstrual/manchado), especialmente en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, debería realizarse una evaluación médica de los ciclos irregulares, después de un período de ajuste de alrededor de tres ciclos. Si durante la administración de belarina® persiste el sangrado u ocurre después de los ciclos regulares, se debe llevar a cabo un examen médico para descartar embarazo o un desorden orgánico. Después de descartar embarazo o desorden orgánico, belarina® se puede seguir administrando o cambiar a otra preparación.

Los sangrados intermenstruales pueden ser un signo de la disminución de eficacia anticonceptiva.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de san juan (*hypericum petforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de belarina® ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado casos de hemorragia intermenstrual y casos aislados de embarazos no deseados.

Ausencia de sangrado por privación.

Después de 24 días de administración de las tabletas rosas (activas), comúnmente ocurre el sangrado durante el intervalo de administración de las tabletas blancas (placebo). Ocasional y particularmente en los primeros meses de administración, el sangrado se puede ausentar. Sin embargo, esto no tiene que ser una indicación de un efecto anticonceptivo reducido. Si la menstruación no se presenta después de un ciclo de administración en el que no se olvidó tomar ninguna tableta rosa, no se extendió el periodo de 4 días de toma de tabletas blancas o continuó con un descanso, no se tomaron otros medicamentos en forma concomitante, y no hay vómito o diarrea, el embarazo es poco probable y la administración de belarina® debe continuar. Si belarina® no se tomó de acuerdo a las instrucciones antes de la primera ausencia de la menstruación o ésta no se presenta durante dos ciclos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar con la administración.

Efectos en métodos de diagnóstico

Los resultados de algunas pruebas de laboratorio pueden ser alterados por el uso de aco incluyendo aquellos donde se determine la función del hígado, corteza renal y función tiroidea, el nivel de ciertas proteínas en plasma (e.j. Shbg, lipoproteínas) los parámetros de metabolismo de carbohidratos, tiempo de coagulación y fibrinólisis, velocidad de descenso de lípidos (incrementada), valores séricos de hierro y cobre, y fosfata alcalina leucocítica. La forma y grado depende en cierta forma de la manera y dosis de las hormonas usadas. Los analistas de laboratorio que realizan las pruebas deben estar informados del uso de aco si estas pruebas deben ser tomadas.

Elevaciones de alt

Durante los ensayos con pacientes tratados con infección por el virus de la hepatitis c (vhc) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con sin ribavirina, se presentan aumentos en los niveles de transaminasas (alt) 5 veces por arriba los límites superiores de lo normal (uln) son más frecuentes en las mujeres en el tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (chc).

Durante los ensayos clínicos también se observaron aumentos en los niveles de alt durante el uso concomitante de combinación de glecaprevir/pibrenstavir y chcs que contienen etinilestadiol.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa lapp o una mala absorción de glucosa - galactosa no deben tomar este producto medicinal.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 4.0 del 25/11/2021 (Basado en SmPC CCDS Ver. 9.0) allegado mediante radicado No. 20221132136
- Información para prescribir versión CCDS Versión 9.0 del 25/11/2021 allegado mediante radicado No. 20221132136

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y método de administración

Posología

Una tableta activa rosada clara debe ser tomada diariamente a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 24 días consecutivos, seguido por un intervalo de 4 días en la que son tomadas las tabletas blancas de placebo; de 2 a 4 días después de la administración de la última tableta activa deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación. Después de los 4 días de las tabletas placebo debe continuar la medicación con la primera tableta activa del nuevo paquete de Belarina®, independiente que haya terminado o no el sangrado. La primera tableta activa que deberá ser sacada del empaque blíster es la indicada como día de inicio.

La tableta recubierta debe ser presionada hacia afuera del empaque e ingerida, si es necesario con un poco de líquido. La tableta recubierta debe ser tomada diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo de menstruación)

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación empezó hace más de 5 días, la mujer debe ser instruida a esperar la próxima menstruación antes de iniciar a tomar Belarina®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belarina®

Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada)

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe iniciar con la administración de Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. No habrá intervalos de tabletas inactivas o de placebo y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Cambio de píldoras de sólo progestágeno (POP o minipíldora)

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Cambio de anticonceptivo en inyección, dispositivo intrauterino de progestágeno o implante

La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de un parto o un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre de embarazo

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

Después de discontinuar Belarina®

Después de discontinuar las tabletas activas, el primer ciclo se puede prolongar alrededor de una semana.

Administración irregular de tabletas

Si la usuaria olvido tomar una tableta activa, pero la tomo dentro de las 12 horas, no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas activas de forma usual.

Si la paciente olvido tomar una tableta activa por más de 12 horas, se reduce la eficacia del método anticonceptivo. La última tableta olvidada debe ser tomada inmediatamente.

Las otras tabletas activas deben ser tomadas de forma usual. Adicionalmente, otros métodos anticonceptivos mecánicos ej. condones, deben ser usados los siguientes 7 días. Si el paquete actual tiene menos de 7 tabletas activas, el siguiente paquete de Belarina® tabletas recubiertas debe ser comenzado tan pronto se termine la toma de las tabletas activas del empaque actual. Las 4 tabletas placebo deberán ser desechadas. El sangrado normal por privación probablemente no ocurrirá hasta que el segundo empaque sea usado; sin embargo, puede presentarse manchado o sangrado intermitente durante la administración de las tabletas. Si el sangrado por privación no ocurre después de tomar el segundo paquete, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito, diarrea o factores similares que reducen la seguridad de la anticoncepción

Si el vómito o diarrea ocurren dentro del periodo de 3-4 horas después de la toma de las tabletas activas, la absorción puede ser incompleta y no se asegura la anticoncepción. En ese caso, se debe tomar otra tableta dentro de las 12 horas. Si no es posible, siga las instrucciones de Administración Irregular de Tabletas (ver arriba).

Grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal: Belarina® no ha sido investigado en mujeres con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática: Belarina® no debe ser utilizado por mujeres con insuficiencia hepática.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica: la eficacia y seguridad de Belarina® ha sido investigada en mujeres a partir de 18 años. Si está indicado, se recomienda la misma dosis tanto para adultos como para jóvenes.

Adultos

Etinilestradiol 0,02 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado después a la menopausia.

INSERTO

Cómo y cuándo debe tomar Belarina®

Presione hacia fuera la primera tableta rosada del ciclo, que es la indica como día de inicio y trague sin masticarlo (si es necesario, con un poco de agua). Posteriormente tomar otra tableta cada día, en dirección de las flechas, si es posible, a la misma hora del día, preferentemente por la noche. Tome una tableta rosada al día durante 24 días consecutivos. Posteriormente continúe tomando las 4 tabletas blancas de placebo. Normalmente 2 a 4 días después de tomar la última tableta rosada se presenta un sangrado por privación similar al de la menstruación. Luego de terminar las 4 tabletas blancas, continúe tomando las tabletas del nuevo blíster de Belarina®, no importa si el sangrado ha cesado o no.

¿Cuándo se puede iniciar la toma de Belarina®?

Si no ha tomado anteriormente anticonceptivos orales (durante el último ciclo menstrual)

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar Belarina®.

Si ha tomado anteriormente otro anticonceptivo hormonal combinado:

- Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada)

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

- Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe iniciar Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día.

No habrá intervalos de tabletas inactivas o de placebo y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Si ha tomado un anticonceptivo oral que contiene sólo progestágeno (píldoras de progestina solo, POP o minipíldora):

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Si ha usado anteriormente inyección hormonal o un implante anticonceptivo:

La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Si ha tenido un aborto espontáneo o inducido en los primeros tres meses de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Si ha dado a luz o ha tenido un aborto espontáneo entre el 3° y 6° mes de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

¿Durante cuánto tiempo puedo tomar Belarina®?

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Usted puede tomar Belarina® tanto tiempo como lo desee, siempre y cuando esto no esté limitado por los riesgos para su salud (ver secciones 2.1 y 2.2). Después de dejar de tomar Belarina® el inicio de su próxima menstruación puede estar retrasado en alrededor de una semana.

¿Qué debo hacer si presento vómito o diarrea mientras esté tomando Belarina®?

Si el vómito o la diarrea se producen en las 4 horas después de tomar la tableta, es posible que las sustancias activas de Belarina® no se absorban por completo. Esta situación se asemeja a cuando olvida tomar una tableta; es necesario que tome una tableta nueva de un nuevo blíster. Es posible tomar la tableta dentro de las siguientes 12 horas después de la toma de la última tableta y después puede seguir tomando Belarina® como de costumbre. Si esto no es posible o ya han pasado más de 12 horas, por favor siga las instrucciones de la sección 3.4 “Si ha olvidado tomar BELARA” o consulte a su médico.

Si toma más Belarina® de lo que debería tomar

No existe evidencia de signos severos de envenenamiento

después de haber ingerido una gran cantidad de tabletas en una toma. Pueden presentarse náusea, vómito y, particularmente en mujeres jóvenes, un ligero sangrado de la vagina. En este caso, por favor consulte a su médico. Si es necesario, se revisará el balance de sal y agua y la función del hígado.

Si olvido tomar Belarina®

Si ha olvidado tomar una tableta a la hora acostumbrada, debe tomarla dentro de las próximas 12 horas a más tardar. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Puede seguir tomando las tabletas como de costumbre.

Si el intervalo de consumo supera las 12 horas, la protección anticonceptiva de Belarina® no se puede garantizar. La última tableta olvidada debe ingerirse inmediatamente y continuar tomando Belarina® como de costumbre, incluso si esto implica la ingesta de dos tabletas en un solo día (o al mismo tiempo). Adicionalmente debe usar un segundo método anticonceptivo mecánico (por ejemplo, condones) durante los próximos 7 días. Si el blíster en uso tiene menos de 7 tabletas, el próximo blíster de Belarina® debe empezarse tan pronto como las tabletas rosadas del blíster en uso se hayan terminado, es decir, no debe haber toma de tabletas blancas entre los dos blíster.

El sangrado normal por privación (menstruación) probablemente no se presente hasta que el nuevo blíster se haya terminado. Puede haber un aumento o adelanto del sangrado o en el flujo vaginal sanguinolento mientras el nuevo blíster se termina.

Cuanto más tabletas se hayan olvidado, más es el riesgo de reducción de la protección contra embarazos. Si ha olvidado una o más tabletas en 1 semana y ha tenido relaciones sexuales una semana antes del olvido, debe percatarse de que existe un riesgo de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embarazo. Lo mismo aplica si olvidó una o más tabletas y no presenta sangrado en el periodo de tabletas blancas. En estos casos, consulte a su médico.

Si desea retrasar su periodo menstrual

Incluso si no es recomendado, el retraso de su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible si continúa tomando las tabletas rosadas de un blíster nuevo de Belarina® en lugar de las tabletas blancas del mismo blíster, hasta el término del segundo blíster.

Puede que experimente un manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual durante el uso del segundo blíster. Después del periodo habitual de tabletas blancas de 4 días, continúe con el siguiente blíster.

Debe consultar a su médico antes de decidir retrasar su menstruación.

Si desea cambiar al día de su menstruación

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, su menstruación o sangrado por privación se presentará en el intervalo de toma de tabletas blancas. Si quiere cambiar el día de inicio, puede reducir el periodo libre de tabletas (pero nunca aumentarlo). Por ejemplo, si su periodo de tabletas blancas comienza un viernes y desea cambiarlo al martes (3 días antes) debe iniciar un nuevo blíster 3 días antes de lo habitual. Si acorta el periodo de tabletas blancas (por ejemplo 3 días menos), entonces puede ser que no presente sangrado durante el periodo de tabletas blancas. Pudiera presentar manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual.

Si no está segura del procedimiento, consulte a su médico.

Si deja de tomar Belarina®

Cuando deje de tomar Belarina®, sus ovarios reanudarán en breve su actividad y puede quedar embarazada.

Adultos

Belarina® no está indicado después a la menopausia

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (ACOs) no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Belarina® debe ser discontinuado de inmediato si alguna de estas condiciones ocurre durante la administración:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Trombosis venosa presente (en tratamiento anticoagulante) o en el historial médico (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V de Leiden), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
 - Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4.)
-
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
 - Trombosis arterial presente o en el historial médico (ej., infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (ej. angina pectoris).
 - Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (ej. ataque transitorio isquémico, ATI).
 - Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos- antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Presencia de un factor de riesgo alto o múltiples factores de riesgo para trombosis arterial (ver sección o la presencia de un factor de riesgo serio como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
 - Sospecha o presencia de embarazo.
 - Diabetes mellitus no controlada
 - Hipertensión arterial no controlada
 - Hepatitis, ictericia
 - Trastornos de la función hepática hasta que los valores de la función hepática hayan retornado a lo normal.
 - Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógenos.
 - Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
 - Antecedente de, o tumores hepáticos existentes.
 - Porfiria
 - Trastornos graves del metabolismo de los lípidos
 - Pancreatitis o antecedentes de tal condición, si se encuentra asociada con hipertrigliceridemia grave.
 - Depresión severa.
 - Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o del útero.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Otosclerosis que se haya deteriorado durante los embarazos previos.
- Amenorrea no explicada.
- Hiperplasia endometrial.
- Sangrado genital sin explicación.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o alguno de sus excipientes.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación (ver sección 4.4).

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.02 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir. (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo incrementa el riesgo de los efectos colaterales cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (ACOs). Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres mayores de 35 años. Mujeres mayores de 35 que fuman deben utilizar otro método anticonceptivo.

Si alguna de las condiciones de riesgo de riesgo abajo mencionadas está presente, se debe discutir la conveniencia de Belarina® con la mujer.

Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o se deterioran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico, para determinar si el tratamiento deberá ser discontinuado.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran que existe una conexión entre la administración de anticonceptivos orales y un incremento del riesgo de la enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, el infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Son muy raros los casos reportados de trombosis que ocurren en usuarias de ACOs en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, hepático, mesentérico, renal o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (ACO) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belarina® compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con ACOs, cómo sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo en el uso de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan ACOs y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo (ver abajo).

Los estudios epidemiológicos en mujeres quienes usaron baja dosis de ACO (<50mcg etinilestradiol), encontraron que de 10.000 mujeres entre 6 y 12 desarrollará una VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan ACOs con levonorgestrel, alrededor de 6 desarrollará una VTE en un año.

Aún no se conoce cómo el riesgo de ACOs con acetato de Clormadinona compara con el riesgo de ACOs con levonorgestrel.

El número de VTE por año con ACOs de bajas dosis es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el puerperio.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de Riesgo para VTE

El riesgo de complicaciones venosas tromboembólicas en usuarias de ACOs puede incrementar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Belarina® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo – beneficio se considera como negativo, un ACO no deberá ser prescrito (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para VTE

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de Riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante si hay otros factores de riesgo presentes.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía o trauma mayor. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas situaciones es aconsejable discontinuar el uso del parche/píldora/anillo (en el caso de cirugía programada por lo menos 4 semanas previas a la misma), y no reanudarlo hasta 2 semanas después de la removilización completa. Otro método de anticoncepción debe ser utilizado para evitar el embarazo. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Belarina® no se ha discontinuado a tiempo.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana (ej. antes de los 50 años))	Si se sospecha una predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para consejería antes de decidir utilizar cualquier ACO.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de edad	Particularmente encima de los 35 años.

No hay un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, particularmente en la 6° semana del puerperio, debe ser considerado (para información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia” ver la sección 4.6).

Síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar):
En el evento de síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando un ACO.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Edema unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (ej. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severas (ej. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, edema repentino y coloración azul ligera de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de ACOs con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (ej. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE.

El riesgo de complicaciones arteriales tromboembólicas o accidente cerebro vascular en con el uso de ACOs incrementa en la mujer con factores de riesgo (ver tabla). Belarina® está contraindicado si la mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo que la pongan a mayor riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales, en este caso su riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo un ACO no deberá ser prescrito (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para ATE

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar ACOs. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) por encima de 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valvular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de ATE

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando ACO.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino problema al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión. Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT).

Síntomas de infarto al miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de opresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire.
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de Belarina® deberá ser discontinuado.

Tumores.

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (ej. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas) (ver también “examinación médica”).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que durante la administración de anticonceptivos orales hubo un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama ($RR = 1,24$). El incremento del riesgo es transitorio y gradualmente se reduce dentro de los 10 años posteriores a la terminación de la administración. Estos estudios no indican las causas. El mayor riesgo observado puede ser atribuible al diagnóstico temprano del cáncer de mama en las usuarias de ACO, los efectos biológicos de los ACO o una combinación de ambas.

Durante la toma de anticonceptivos orales se han reportado tumores hepáticos, en raros casos benignos y en algunos más raros malignos, En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragia intrabdominal que amenazó la vida. En el caso de dolor abdominal grave que no desaparece de manera espontánea, hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y Belarina® debe ser discontinuado.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tomando anticonceptivos orales tuvieron un ligero incremento en la tensión arterial; sin embargo, un incremento clínicamente significativo es raro. La conexión entre la

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración de anticonceptivos orales y una hipertensión clínicamente manifiesta hasta el momento no ha sido confirmada. Si se presenta un incremento clínicamente significativo de la tensión arterial durante la administración de Belarina® la preparación debe ser discontinuada y debe tratarse la hipertensión. Belarina® puede volver a utilizarse tan pronto como los valores de tensión arterial hayan retornado a lo normal con la terapia antihipertensiva.

En las mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede haber una recurrencia durante la administración de ACO. En mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia o un antecedente familiar de tal, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración de ACO. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de ACO hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal. La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere la discontinuación de ACO.

Los ACO pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

Raramente, puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con un antecedente de cloasma del embarazo. Las mujeres con una tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol y la radiación ultravioleta durante la administración de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades o condiciones, por lo que es necesaria una supervisión médica en los siguientes casos:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tétano
- Migraña (ver también Contraindicaciones)
- Asma
- Insuficiencia cardíaca o renal
- Corea menor
- Diabetes mellitus (ver también Contraindicaciones)
- Enfermedades hepáticas (ver también Contraindicaciones)
- Dislipoproteinemia (ver también Contraindicaciones)
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo Lupus eritematoso sistémico)
- Obesidad (IMC > 30kg/m²)
- Hipertensión arterial (ver también Contraindicaciones)
- Endometriosis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Varices
- Flebitis (ver también Contraindicaciones)
- Trastornos de coagulación de la sangre (ver también Contraindicaciones)
- Mastopatía
- Mioma uterino
- Herpes gestacional
- Depresión (ver también Contraindicaciones)
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver también sección de Efectos Indeseables).

Examen médico/consulta

Antes del inicio o reinicio de Belarina® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo la historia familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones (sección 4.3) y las precauciones (sección 4.4).

Es importante que la mujer preste atención a la información sobre trombosis venosa y arterial incluyendo el riesgo de Belarina® comparado con otros ACO, los síntomas VTE y ATE y que conozca los factores de riesgo y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el prospecto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia alterada

La omisión de una tableta rosa activa, (ver Administración irregular de las tabletas) vómitos o trastornos intestinales como la diarrea, la administración concomitante a largo plazo de ciertos medicamentos (ver Interacciones medicamentosas y de otro género) o en casos muy raros trastornos metabólicos, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo.

Sangrado intermenstrual y manchado.

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado intermenstrual/manchado), especialmente en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, debería realizarse una evaluación médica de los ciclos irregulares, después de un período de ajuste de alrededor de tres ciclos. Si durante la administración de Belarina® persiste el sangrado u ocurre después de los ciclos regulares, se debe llevar a cabo un examen médico para descartar embarazo o un desorden orgánico. Después de descartar embarazo o desorden orgánico, Belarina® se puede seguir administrando o cambiar a otra preparación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los sangrados intermenstruales pueden ser un signo de la disminución de eficacia anticonceptiva (Ver “Administración Irregular de Tableta”, “Instrucciones en caso de vómito” e “Interacciones”).

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de Belarina® (ver sección 4.5) ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado casos de hemorragia intermenstrual y casos aislados de embarazos no deseados (ver también “Interacciones”).

Ausencia de sangrado por privación.

Después de 24 días de administración de las tabletas rosas (activas), comúnmente ocurre el sangrado durante el intervalo de administración de las tabletas blancas (placebo). Ocasional y particularmente en los primeros meses de administración, el sangrado se puede ausentar. Sin embargo, esto no tiene que ser una indicación de un efecto anticonceptivo reducido. Si la menstruación no se presenta después de un ciclo de administración en el que no se olvidó tomar ninguna tableta rosa, no se extendió el periodo de 4 días de toma de tabletas blancas o continuó con un descanso, no se tomaron otros medicamentos en forma concomitante, y no hay vómito o diarrea, el embarazo es poco probable y la administración de Belarina® debe continuar. Si Belarina® no se tomó de acuerdo a las instrucciones antes de la primera ausencia de la menstruación o ésta no se presenta durante dos ciclos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar con la administración.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos con pacientes tratados con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con sin ribavirina, se presentan aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba Los límites superiores de lo normal (ULN) son más frecuentes en las mujeres en el tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipiente

Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

INSERTO

Tenga especial cuidado con Belarina®

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si usted fuma. Fumar incrementa el riesgo de efectos secundarios serios para el corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos. Esto aplica especialmente a mujeres mayores de 35 años. Fumadoras sobre los 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

- Si tiene presión alta, niveles anormales de grasas en la sangre, si tiene sobre peso o diabetes. En tal caso el riesgo de efectos secundarios serios (como infarto cardíaco, embolismo, derrame cerebral, y tumores hepáticos) esta aumentado.

- Si alguno de los siguientes factores de riesgo está presente, aparece o se agrava mientras está tomando Belarina®, debe consultar a su médico inmediatamente. Su médico decidirá si usted puede continuar tomando Belarina®.

- Bloqueo de vasos sanguíneos y otras enfermedades de los vasos sanguíneos
Hay evidencia que el riesgo de coágulos en las venas y arterias aumenta, si usted toma anticonceptivos orales. Esto podría causar posibles ataques al corazón, derrames cerebrales, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Sin embargo, estos acontecimientos son raros durante la administración de anticonceptivos orales.

El riesgo de coágulos sanguíneos que bloquean las venas (tromboembolismo) es mayor cuando se utilizan anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo es más alto durante el primer año en el cual la mujer utiliza el anticonceptivo oral combinado. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo asociado con el embarazo, el cual se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. En el 1-2% de los casos, el bloqueo de los vasos es letal.

No se conoce cómo Belarina® ejerce influencia sobre el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

Por favor, consulte a su médico tan pronto como sea posible si nota síntomas de trombosis o embolia pulmonar tales como:

- Dolor y/o hinchazón en brazos o piernas.
- Dolor grave repentino en el pecho que puede o no irradiarse al brazo izquierdo.
- Falta de aire repentina, tos súbita de causa desconocida.
- Dolor de cabeza inesperadamente severo o prolongado.
- Pérdida parcial o total de la visión, visión doble, dificultades al hablar o en encontrar las palabras correctas.
- Mareo, colapso (en algunos casos incluyendo crisis epilépticas).
- Debilitamiento repentino o considerable adormecimiento en una parte o un lado del cuerpo.
- Problemas de movimiento.
- Dolor repentino insoportable en el vientre.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si usted nota un aumento en la frecuencia o intensidad de los ataques de migraña durante el uso de Belarina® (el cual puede indicar un desorden en el suministro de sangre en el cerebro) consulte inmediatamente a su médico, quien pudiera aconsejarle suspender inmediatamente el uso de Belarina®.

El riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos se incrementa debido a los siguientes factores:

- Edad
- Tabaquismo
- Antecedentes familiares de bloqueo de vasos sanguíneos (por ejemplo, en hermanos, o padres que tuvieron trombosis en su juventud). Si esto se aplica a usted, su médico debe mandarla a un especialista (por ejemplo, para medir la coagulación de sangre) antes de empezar a usar Belarina®
- Sobrepeso considerable, es decir un índice de masa corporal superior a 30 kg/m²
- Cambio anormal en las grasas y proteínas en la sangre (dislipoproteinemia)
- Presión sanguínea alta
- Enfermedad de las válvulas del corazón
- Desorden en los latidos del corazón (fibrilación auricular)
- Largos periodos de descanso, operaciones mayores, operaciones en las piernas o daños graves. En estos casos debe informar inmediatamente a su médico. El médico aconsejara suspender el tratamiento con Belarina® al menos cuatro semanas antes de la operación y le indicara cómo y cuándo empezar nuevamente a tomarla (generalmente no antes de dos semanas después que esté nuevamente activa y caminando)
- Otras enfermedades que afecten la circulación de la sangre como diabetes, lupus eritematoso sistémico (enfermedad del sistema inmunológico), síndrome hemolítico urémico (enfermedad de la sangre que daña los riñones), enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa (inflamación crónica del intestino) y anemia de células falciformes (enfermedad de la sangre). Un tratamiento adecuado de estas enfermedades puede reducir el riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos.

- **Cáncer**

Algunos estudios muestran que existe un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en el cuello del útero en mujeres en las cuales el cuello del útero está infectado con algún virus de transmisión sexual (como el virus del papiloma humano (VPH)) y toman anticonceptivos orales por un largo periodo de tiempo. Sin embargo, no está claro en qué grado estos resultados están afectados por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Estudios reportan un ligero aumento de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Durante el transcurso de 10 años después de dejar de usar AOC, el aumento de riesgo disminuye gradualmente. Dado que el cáncer de mama es

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En casos infrecuentes los tumores hepáticos benignos e incluso, en menores casos los malignos, han sido reportados durante la toma de anticonceptivos orales. Estos pueden ocasionar sangrado interno peligroso. En caso de dolor abdominal severo que no desaparece por sí solo, debe consultar a su médico.

-Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Comuníquese con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras están tomando anticonceptivos orales. Si su presión arterial aumenta considerablemente al tomar Belarina® su médico le dirá si debe dejar de tomar Belarina® y si debe prescribir un medicamento para bajar la presión arterial. Tan pronto como presión arterial vuelva a sus valores normales, puede empezar a tomar Belarina® de nuevo.

Si usted ha padecido herpes durante un embarazo previo, este puede reaparecer durante el uso de un anticonceptivo oral.

Si usted tiene ciertos trastornos en los valores de grasas en la sangre (hipertrigliceridemia) o con antecedentes en la familia, es más probable que haya un aumento de inflamación del páncreas durante la administración de Belarina®. Si tiene alteraciones agudas o crónicas de la función del hígado, su médico puede suspender el uso de Belarina® hasta que los valores de la función hepática retomen a lo normal. Si sufrió ictericia durante el un embarazo previo o mientras tomaba anticonceptivos orales, y esta reaparece, su médico le aconsejará suspender el uso de Belarina®.

Si es diabética y su nivel de azúcar en sangre está bajo control, su médico la examinará cuidadosamente mientras esté tomando Belarina®. Puede ser que sea necesario modificar el tratamiento de la diabetes.

Infrecuentemente, pueden aparecer manchas cafés en su piel (cloasma), particularmente si usted lo tuvo durante un embarazo previo. Si usted sabe que tiene predisposición, debe evitar la exposición al sol y la luz ultravioleta mientras consuma Belarina®.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedades que se pueden afectar negativamente con el uso de Belarina®. Es necesaria una especial supervisión médica:

- Si usted padece epilepsia
- Si usted padece esclerosis múltiple
- Si usted padece calambres musculares (tetania)
- Si usted padece migraña (ver sección 2.1)
- Si usted padece asma
- Si usted tiene un corazón o riñones débiles (ver sección 2.1)
- Si usted padece de Baile de San Vito (Corea menor)
- Si usted es diabética (ver sección 2.1 y 2.2 “otras enfermedades”)
- Si usted tiene una enfermedad del hígado (ver sección 2.1)
- Si usted tiene trastornos de metabolismo de grasas (ver sección 2. 1)
- Si usted padece trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- Si usted tiene sobrepeso considerable
- Si usted tiene presión sanguínea alta (ver sección 2.1)
- Si usted tiene endometriosis (cuando el tejido que recubre la cavidad de su útero llamado endometrio, se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (ver también sección 2.1)
- Si usted tiene venas varicosas o inflamación de venas (ver sección 2. 1)
- Si usted presenta problemas de coagulación sanguínea (ver sección 2.1)
- Si usted tiene una enfermedad en los senos (mastopatía)
- Si usted tuvo tumores benignos en el útero (miomas)
- Si usted ha tenido ampollas genitales (herpes gestacional) durante el embarazo anterior
- Si usted padece de depresión (ver también sección 2.1)
- Si usted padece de Inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

Por favor consulte a su médico si usted tiene o ha tenido una de estas enfermedades, o si se presenta mientras esté tomando BELARA®.

- **Eficacia**

Si toma de manera irregular el anticonceptivo, tiene vómitos o diarrea después de la administración (ver sección 3.5) o si toma otros medicamentos al mismo tiempo (ver sección 2.3), el efecto del anticonceptivo puede verse afectado. En muy raros casos los desórdenes metabólicos pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Aunque tome correctamente los anticonceptivos orales, ello no garantiza un control completo de la natalidad.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Sangrado irregular

Especialmente en los primeros meses de tomar anticonceptivos orales, el sangrado irregular de la vagina (sangrado/manchas) puede ocurrir. Si persiste durante 3 meses, o se repite después de ciclos regulares previos, por favor consulte a su médico.

La presencia de manchas puede ser una señal de una reducción del efecto anticonceptivo. En algunos casos, la hemorragia por privación (menstruación) puede estar ausente después de que se ha tomado Belarina® por 24 días. Si usted ha tomado Belarina® de acuerdo a las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si Belarina® no fue tomada según las instrucciones antes de una ausencia de hemorragia por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando Belarina®.

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de Belarina® ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado casos de hemorragia intermenstrual y casos aislados de embarazos no deseados.

- Elevaciones de ALT

Durante los ensayos con pacientes tratados con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con sin ribavirina, se presentan aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba Los límites superiores de lo normal (ULN) son más frecuentes en las mujeres en el tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs.

- Excipiente

Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron reportadas durante el uso de Belarina®

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy común: $\geq 1/10$

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Común: $\geq 1/100$; $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$; $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\,000$; $< 1/1,000$

Muy raro: $\leq 1/10\,000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

a) La reacción adversa más comúnmente reportada ($> 20\%$) es la cefalea.

b) Reacciones adversas de acuerdo con la clase de órganos del sistema MedDRA:

Clase sistema de órgano	Muy Común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Poco Común ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$)	Muy Raro ($\leq 1/10,000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis Vulvovaginal	Cistitis	Vulvovaginitis		
Neoplasias benignas y malignas, y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Fibroadenoma mamario			
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al fármaco incluyendo las		Exacerbación de los síntomas del

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



				reacciones alérgicas en la piel.		angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y nutrición			Incremento del apetito	Hipertrigliceridemia.		
Desorden psiquiátrico		Trastornos del ánimo, nerviosismo	Disminución de la libido			
Desorden sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Migraña			
Desorden visual		Trastornos visuales		Conjuntivitis		
Desorden vascular			Hipertensión	Hipotensión venosa y tromboembolismo arterial	Trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Embolismo pulmonar		
Desorden gastrointestinal	Nausea	Vómito, dolor abdominal.	Diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal leve			
Desorden tejido subcutáneo y piel		Acné	Trastornos de la pigmentación, alopecia, eczema, prurito, hiperhidrosis.	Urticaria, hirsutismo, eritema, piel seca.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Sensación de pesantez.	Trastorno muscular, dolor de espalda, dolor en la extremidad.			
Sistema reproductivo y desorden mamario	Menorragia, molestias mamarias.	Quiste del ovario, dismenorrea, descarga vaginal.	Menorragia, amenorrea	Síndrome premenstrual, galactorrea, agrandamiento de las mamas.		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, edema, irritabilidad.				
Investigación		Incremento de peso				

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un incremento en el riesgo de evento tromboembólico o trombótico venoso o arterial, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa y embolismo pulmonar han sido observados en mujeres usando ACO, los cuales son discutidos en más detalle en la sección 4.4.

Otros efectos serios han sido descritos en conexión con lo comentado de los ACO en “Advertencias y Precauciones”.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Reportes de sospecha de reacciones adversas

Los reportes de reacciones adversas después de la prescripción de los productos son importantes. Así se continúa con el monitoreo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

INSERTO

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, Belarina® puede causar efectos secundarios, aunque no se presente en todas las personas.

La frecuencia con la que los efectos secundarios han sido reportados son los siguientes:

Muy común: afectan a más de 1 en 10 usuarias.

Náuseas, flujo vaginal dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado intermenstrual, manchado, dolor de cabeza, dolor de senos.

Comunes: afectan a menos de 1 en 10 usuarias, pero más de 1 de cada 100 usuarias:

Depresión, irritabilidad, nerviosismo, mareos, migraña (y/o agravamiento de los mismos), trastornos visuales, vómito, acné, dolor en el vientre, cansancio, sensación de pesadez en las piernas, retención de agua, aumento de peso, aumento en la presión sanguínea.

Poco comunes: afectan a menos de 1 en 100 usuarias, pero más de 1 de cada 1000 usuarias:

Dolor de estómago, hipersensibilidad tales como una reacción alérgica en la piel, ruidos intestinales, diarrea, problemas de pigmentación, manchas marrones en la cara, pérdida de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cabello, piel seca, dolor de espalda, problemas musculares, secreciones en los senos, cambios benignos en el sistema conectivo de los senos, infecciones por hongos en la vagina, disminución de la libido, tendencia a sudar, cambios en los niveles de lípidos (como aumento de triglicéridos).

Raro: afectan a menos de 1 de cada 10 usuarias, pero a más de 1 de 10,000 usuarias:

Conjuntivitis, molestias al usar lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión sanguínea alta, presión sanguínea baja, colapsos de circulación sanguínea, venas varicosas, trombosis venosa, urticaria, eczema, piel inflamada, picazón, empeoramiento de la psoriasis, exceso de vello en cuerpo y cara, agrandamiento de senos, inflamación vaginal, aumento o alargamiento de la menstruación, síndrome premenstrual (problemas físicos y emocionales antes del inicio de la menstruación), aumento de apetito.

Muy raro: afectan a menos de 1 de cada 10,000 usuarias, incluyendo casos aislados.

Eritema nudoso.

Los anticonceptivos orales combinados también han sido vinculados con un aumento de riesgo de enfermedades graves y los siguientes efectos secundarios:

- Riesgo de obstrucción de las venas y arterias (ver sección 2.2)
- Riesgo de enfermedades del tracto biliar (ver sección 2.2)
- Riesgo de tumores (por ejemplo, tumores del hígado, que
- en casos aislados han causado sangrados en la cavidad
- abdominal que amenazan la vida, cáncer en el cuello del útero y senos (ver sección 2.2)
- Empeoramiento de la inflamación crónica de intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver sección 2.2)

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Por favor lea la información de la sección 2.2 con cuidado, y si es necesario, consulte inmediatamente a su médico.

Si alguna de estas reacciones secundarias toma seriedad o si nota algún efecto que no esté mencionado en el instructivo, por favor informe inmediatamente a su médico.

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y método de administración

Posología

Una tableta activa rosada clara debe ser tomada diariamente a la misma hora (preferiblemente en la noche) por 24 días consecutivos, seguido por un intervalo de 4 días en la que son tomadas las tabletas blancas de placebo; de 2 a 4 días después de la administración de la última tableta activa deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación. Después de los 4 días de las tabletas placebo debe continuar la medicación con la primera tableta activa del nuevo paquete de Belarina®, independiente que haya terminado o no el sangrado. La primera tableta activa que deberá ser sacada del empaque blíster es la indicada como día de inicio. La tableta recubierta debe ser presionada hacia afuera del empaque e ingerida, si es necesario con un poco de líquido. La tableta recubierta debe ser tomada diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo de menstruación)

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación empezó hace más de 5 días, la mujer debe ser instruida a esperar la próxima menstruación antes de iniciar a tomar Belarina®.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belarina®

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada)

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe iniciar con la administración de Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. No habrá intervalos de tabletas inactivas o de placebo y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Cambio de píldoras de sólo progestágeno (POP o minipíldora)

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Cambio de anticonceptivo en inyección, dispositivo intrauterino de progestágeno o implante La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Después de un parto o un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre de embarazo

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

Después de discontinuar Belarina®

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de discontinuar las tabletas activas, el primer ciclo se puede prolongar alrededor de una semana.

Administración irregular de tabletas

Si la usuaria olvido tomar una tableta activa, pero la tomo dentro de las 12 horas, no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Las usuarias deben continuar tomando las tabletas activas de forma usual.

Si la paciente olvido tomar una tableta activa por más de 12 horas, se reduce la eficacia del método anticonceptivo. La última tableta olvidada debe ser tomada inmediatamente.

Las otras tabletas activas deben ser tomadas de forma usual. Adicionalmente, otros métodos anticonceptivos mecánicos ej. condones, deben ser usados los siguientes 7 días. Si el paquete actual tiene menos de 7 tabletas activas, el siguiente paquete de Belarina® tabletas recubiertas debe ser comenzado tan pronto se termine la toma de las tabletas activas del empaque actual. Las 4 tabletas placebo deberán ser desechadas. El sangrado normal por privación probablemente no ocurrirá hasta que el segundo empaque sea usado; sin embargo, puede presentarse manchado o sangrado intermitente durante la administración de las tabletas. Si el sangrado por privación no ocurre después de tomar el segundo paquete, debe realizarse una prueba de embarazo.

Instrucciones en caso de vómito, diarrea o factores similares que reducen la seguridad de la anticoncepción

Si el vómito o diarrea ocurren dentro del periodo de 3-4 horas después de la toma de las tabletas activas, la absorción puede ser incompleta y no se asegura la anticoncepción. En ese caso, se debe tomar otra tableta dentro de las 12 horas. Si no es posible, siga las instrucciones de Administración Irregular de Tabletetas (ver arriba).

Grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal: Belarina® no ha sido investigado en mujeres con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática: Belarina® no debe ser utilizado por mujeres con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: la eficacia y seguridad de Belarina® ha sido investigada en mujeres a partir de 18 años. Si está indicado, se recomienda la misma dosis tanto para adultos como para jóvenes.

Adultos

Etinilestradiol 0,02 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado después a la menopausia.

INSERTO

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cómo y cuándo debe tomar Belarina®

Presione hacia tuera la primera tableta rosada del ciclo, que es la indica como día de inicio y trague sin masticarlo (si es necesario, con un poco de agua). Posteriormente tomar otra tableta cada día, en dirección de las flechas, si es posible, a la misma hora del día, preferentemente por la noche. Tome una tableta rosada al día durante 24 días consecutivos. Posteriormente continúe tomando las 4 tabletas blancas de placebo. Normalmente 2 a 4 días después de tomar la última tableta rosada se presenta un sangrado por privación similar al de la menstruación. Luego de terminar las 4 tabletas blancas, continúe tomando las tabletas del nuevo blíster de Belarina®, no importa si el sangrado ha cesado o no.

¿Cuándo se puede iniciar la toma de Belarina®?

Si no ha tomado anteriormente anticonceptivos orales (durante el último ciclo menstrual)

La primera tableta recubierta activa debe ser tomada el primer día de la menstruación. Si la primera tableta activa es tomada el primer día del ciclo, la anticoncepción inicia el día de la primera administración y también continúa durante los 4 días del intervalo de tabletas placebo.

Si la menstruación ha comenzado, la primera tableta activa deberá ser tomada entre el 2do – 5to día de la menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En ese caso es necesario usar medidas adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar Belarina®.

Si ha tomado anteriormente otro anticonceptivo hormonal combinado:

- Cambio de anticonceptivo hormonal de 21 o 22 días (píldora combinada)

Todas las tabletas del paquete anterior deben ser tomadas de forma usual. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día. En ese caso no habrá descanso de la administración y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. No es necesario emplear métodos anticonceptivos adicionales.

- Cambio de otra combinación de preparación hormonal tomada diariamente (anticonceptivo de 28 días con 21 días o 22 días de tabletas activas y 6 o 7 tabletas placebo).

Después de la administración de la última tableta activa del paquete de anticonceptivo de 28 días (es decir después de la toma de 21 o 22 tabletas) debe

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



iniciar Belarina®. La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el siguiente día.

No habrá intervalos de tabletas inactivas o de placebo y la mujer no necesitará esperar el próximo sangrado por privación. La administración de Belarina® también puede ser iniciada después de las tabletas placebo. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Si ha tomado un anticonceptivo oral que contiene sólo progestágeno (píldoras de progestina solo, POP o minipíldora):

La primera tableta activa de Belarina® debe ser tomada el día siguiente después de terminar las píldoras de sólo progesterona. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Si ha usado anteriormente inyección hormonal o un implante anticonceptivo:

La administración de Belarina® debe ser iniciada el día que se remueva el implante o DIU de progestágeno o el día correspondiente a la siguiente inyección. Durante los primeros 7 días es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica.

Si ha tenido un aborto espontáneo o inducido en los primeros tres meses de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® inmediatamente. No es necesario emplear otros métodos anticonceptivos.

Si ha dado a luz o ha tenido un aborto espontáneo entre el 3° y 6° mes de embarazo:

Puede iniciar a tomar Belarina® entre el día 21 y 28 posteriores al parto, porque antes puede incrementar el riesgo de tromboembolismo. En este caso no es necesario emplear otros métodos anticonceptivos. Si la administración inicia después de 28 días posterior al parto, es necesario emplear métodos adicionales de anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo o esperar la próxima menstruación para iniciar la administración.

¿Durante cuánto tiempo puedo tomar Belarina®?

Usted puede tomar Belarina® tanto tiempo como lo desee, siempre y cuando esto no esté limitado por los riesgos para su salud (ver secciones 2.1 y 2.2). Después de dejar de tomar Belarina® el inicio de su próxima menstruación puede estar retrasado en alrededor de una semana.

¿Qué debo hacer si presento vómito o diarrea mientras esté tomando Belarina®?

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el vómito o la diarrea se producen en las 4 horas después de tomar la tableta, es posible que las sustancias activas de Belarina® no se absorban por completo. Esta situación se asemeja a cuando olvida tomar una tableta; es necesario que tome una tableta nueva de un nuevo blíster. Es posible tomar la tableta dentro de las siguientes 12 horas después de la toma de la última tableta y después puede seguir tomando Belarina® como de costumbre. Si esto no es posible o ya han pasado más de 12 horas, por favor siga las instrucciones de la sección 3.4 “Si ha olvidado tomar BELARA” o consulte a su médico.

Si toma más Belarina® de lo que debería tomar

No existe evidencia de signos severos de envenenamiento

después de haber ingerido una gran cantidad de tabletas en una toma. Pueden presentarse náusea, vómito y, particularmente en mujeres jóvenes, un ligero sangrado de la vagina. En este caso, por favor consulte a su médico. Si es necesario, se revisará el balance de sal y agua y la función del hígado.

Si olvido tomar Belarina®

Si ha olvidado tomar una tableta a la hora acostumbrada, debe tomarla dentro de las próximas 12 horas a más tardar. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Puede seguir tomando las tabletas como de costumbre.

Si el intervalo de consumo supera las 12 horas, la protección anticonceptiva de Belarina® no se puede garantizar. La última tableta olvidada debe ingerirse inmediatamente y continuar tomando Belarina® como de costumbre, incluso si esto implica la ingesta de dos tabletas en un solo día (o al mismo tiempo). Adicionalmente debe usar un segundo método anticonceptivo mecánico (por ejemplo, condones) durante los próximos 7 días. Si el blíster en uso tiene menos de 7 tabletas, el próximo blíster de Belarina® debe empezarse tan pronto como las tabletas rosadas del blíster en uso se hayan terminado, es decir, no debe haber toma de tabletas blancas entre los dos blíster.

El sangrado normal por privación (menstruación) probablemente no se presente hasta que el nuevo blíster se haya terminado. Puede haber un aumento o adelanto del sangrado o en el flujo vaginal sanguinolento mientras el nuevo blíster se termina.

Cuanto más tabletas se hayan olvidado, más es el riesgo de reducción de la protección contra embarazos. Si ha olvidado una o más tabletas en 1 semana y ha tenido relaciones sexuales una semana antes del olvido, debe percatarse de que existe un riesgo de embarazo. Lo mismo aplica si olvidó una o más tabletas y no presenta sangrado en el periodo de tabletas blancas. En estos casos, consulte a su médico.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si desea retrasar su periodo menstrual

Incluso si no es recomendado, el retraso de su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible si continúa tomando las tabletas rosadas de un blíster nuevo de Belarina® en lugar de las tabletas blancas del mismo blíster, hasta el término del segundo blíster.

Puede que experimente un manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual durante el uso del segundo blíster. Después del periodo habitual de tabletas blancas de 4 días, continúe con el siguiente blíster.

Debe consultar a su médico antes de decidir retrasar su menstruación.

Si desea cambiar al día de su menstruación

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, su menstruación o sangrado por privación se presentará en el intervalo de toma de tabletas blancas. Si quiere cambiar el día de inicio, puede reducir el periodo libre de tabletas (pero nunca aumentarlo). Por ejemplo, si su periodo de tabletas blancas comienza un viernes y desea cambiarlo al martes (3 días antes) debe iniciar un nuevo blíster 3 días antes de lo habitual. Si acorta el periodo de tabletas blancas (por ejemplo 3 días menos), entonces puede ser que no presente sangrado durante el periodo de tabletas blancas. Pudiera presentar manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual.

Si no está segura del procedimiento, consulte a su médico.

Si deja de tomar Belarina®

Cuando deje de tomar Belarina®, sus ovarios reanudarán en breve su actividad y puede quedar embarazada.

Adultos

Belarina® no está indicado después a la menopausia

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (ACOs) no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Belarina® debe ser discontinuado de inmediato si alguna de estas condiciones ocurre durante la administración:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)
 - Trombosis venosa presente (en tratamiento anticoagulante) o en el historial médico (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP)).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso como APC-resistencia (incluyendo Factor V de Leiden), deficiencia antitrombina-III, deficiencia proteína C, deficiencia proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
- Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4.)
- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)
- Trombosis arterial presente o en el historial médico (ej., infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (ej. angina pectoris).
- Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular presente o historial de accidente cerebrovascular o condición prodrómica (ej. ataque transitorio isquémico, ATI).
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos- antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo alto o múltiples factores de riesgo para trombosis arterial (ver sección o la presencia de un factor de riesgo serio como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión severa
 - Dislipoproteinemia severa
- Sospecha o presencia de embarazo.
- Diabetes mellitus no controlada
- Hipertensión arterial no controlada
- Hepatitis, ictericia
- Trastornos de la función hepática hasta que los valores de la función hepática hayan retornado a lo normal.
- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia con estrógenos.
- Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor.
- Antecedente de, o tumores hepáticos existentes.
- Porfiria
- Trastornos graves del metabolismo de los lípidos
- Pancreatitis o antecedentes de tal condición, si se encuentra asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Depresión severa.
- Presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o del útero.
- Otosclerosis que se haya deteriorado durante los embarazos previos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Amenorrea no explicada.
- Hiperplasia endometrial.
- Sangrado genital sin explicación.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o alguno de sus excipientes.

Un factor de riesgo severo o factores de riesgos múltiples para trombosis venosa o arterial puede constituir una contraindicación (ver sección 4.4).

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.02 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir. (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo incrementa el riesgo de los efectos colaterales cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (ACOs). Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres mayores de 35 años. Mujeres mayores de 35 que fuman deben utilizar otro método anticonceptivo.

Si alguna de las condiciones de riesgo de riesgo abajo mencionadas está presente, se debe discutir la conveniencia de Belarina® con la mujer.

Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o se deterioran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico, para determinar si el tratamiento deberá ser discontinuado.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran que existe una conexión entre la administración de anticonceptivos orales y un incremento del riesgo de la enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, el infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Son muy raros los casos reportados de trombosis que ocurren en usuarias de ACOs en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, hepático, mesentérico, renal o venas y arterias de la retina.

Riesgo de tromboembolismo venoso (VTE)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (ACO) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) comparado con la no utilización de los mismos. Productos que contienen levonogestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo de VTE. Aún no se conoce cómo el riesgo de Belarina® compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de usar un producto más que otro de menor riesgo de VTE deberá ser tomada solo después de discutir con la paciente y asegurarse que ella entienda los riesgos de VTE con ACOs, cómo sus factores de riesgo presentes influyen este riesgo y que su riesgo de VTE es más alto en el primer año de uso. Hay también algunas evidencias que el riesgo es incrementado cuando un anticonceptivo es recommenzado después de un reposo en el uso de 4 semanas o más.

En mujeres quienes no usan ACOs y no están embarazadas, cerca de 2 de 10.000 pueden desarrollar un VTE durante el primer año. Sin embargo, en cualquier mujer el riesgo puede ser mayor dependiendo de sus factores de riesgo (ver abajo).

Los estudios epidemiológicos en mujeres quienes usaron baja dosis de ACO (<50mcg etinilestradiol), encontraron que de 10.000 mujeres entre 6 y 12 desarrollará una VTE en un año.

De 10.000 mujeres que usan ACOs con levonorgestrel, alrededor de 6 desarrollará una VTE en un año.

Aún no se conoce cómo el riesgo de ACOs con acetato de Clormadinona compara con el riesgo de ACOs con levonorgestrel.

El número de VTE por año con ACOs de bajas dosis es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el puerperio.

VTE puede ser fatal en 1-2% de los casos.

Factores de Riesgo para VTE

El riesgo de complicaciones venosas tromboembólicas en usuarias de ACOs puede incrementar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Belarina® está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales – en este caso su riesgo total de VTE deberá ser considerado. Si el balance riesgo – beneficio se considera como negativo, un ACO no deberá ser prescrito (ver sección 4.3).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla: Factores de riesgo para VTE

Factor de Riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante si hay otros factores de riesgo presentes.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía o trauma mayor. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo viaje aéreo por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo para VTE, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas situaciones es aconsejable discontinuar el uso del parche/píldora/anillo (en el caso de cirugía programada por lo menos 4 semanas previas a la misma), y no reanudarlo hasta 2 semanas después de la removilización completa. Otro método de anticoncepción debe ser utilizado para evitar el embarazo. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Belarina® no se ha discontinuado a tiempo.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana (ej. antes de los 50 años))	Si se sospecha una predisposición genética, la mujer debe ser referida a un especialista para consejería antes de decidir utilizar cualquier ACO.
Otras condiciones médicas asociadas con VTE	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de edad	Particularmente encima de los 35 años.

No hay un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en el comienzo o progresión de la trombosis venosa.

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, particularmente en la 6° semana del puerperio, debe ser considerado (para información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia” ver la sección 4.6).

Síntomas de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar): En el evento de síntomas las mujeres podrían ser advertidas de solicitar atención médica urgente y de informar a su médico que está tomando un ACO.

Síntomas de trombosis venosa profunda (DVT) pueden incluir:

- Edema unilateral de una pierna y/o del pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o presión en la pierna el cual puede ser sentido solo cuando se está de pie o caminando.
- Calor incrementado en la pierna afectada, piel roja o decolorada sobre la piel.

Síntomas de embolismo pulmonar (PE) pueden incluir:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aparición repentina inexplicable de dificultad para respirar o respiración rápida.
- Repentino inicio de tos el cual puede estar asociado con hemoptisis
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza o mareo
- Latidos de corazón rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (ej. dificultad para respirar, tos) no son específicos y podrían ser interpretados por error como síntomas de enfermedades más comunes o menos severas (ej. infección del tracto respiratorio)

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, edema repentino y coloración azul ligera de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden ser visión borrosa no dolorosa, la cual puede progresar a pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión ocurre de manera inmediata.

Riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales (ATE)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de ACOs con un riesgo incrementado para tromboembolismo arterial (infarto al miocardio) o por accidente cerebrovascular (ej. ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para ATE.

El riesgo de complicaciones arteriales tromboembólicas o accidente cerebrovascular en con el uso de ACOs incrementa en la mujer con factores de riesgo (ver tabla). Belarina® está contraindicado si la mujer tiene un factor de riesgo serio o múltiples factores de riesgo que la pongan a mayor riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento de riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales, en este caso su riesgo total deberá ser considerado. Si el balance de beneficios y riesgos es considerado a ser negativo un ACO no deberá ser prescrito (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para ATE

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Factor de riesgo	Comentario
Incremento de la edad	Particularmente después de los 35 años
Fumar	Mujeres deberán ser advertidas que no deben fumar si ellas desean usar ACOs. Mujeres con más de 35 años quienes continúan fumando deberán ser advertidas para que usen otro método de contracepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) por encima de 30Kg/m ²)	Incrementa el riesgo sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Historia positiva familiar (tromboembolismo arterial en un hermano o padre especialmente a temprana edad, antes de los 50 años)	Si una predisposición hereditaria es sospechada la mujer deberá ser referida a un especialista para su evaluación antes de iniciar el uso de anticonceptivos.
Migraña	Un incremento en la frecuencia o severidad de migraña durante el uso de ACOs (lo cual puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuar inmediatamente el medicamento
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, enfermedad cardíaca valvular y fibrilación arterial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de ATE

En el evento de síntomas las mujeres deberán buscar atención médica urgente e informar a su médico que está tomando ACO.

Síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Repentina debilidad o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo.
- Repentino problema al caminar, mareo, pérdida del balance o coordinación.
- Repentina confusión, problemas al hablar o entendimiento
- Repentino problema de visión en uno o ambos ojos.
- Repentino dolor de cabeza severo o prolongado sin razón.
- Pérdida de la conciencia con o sin convulsión. Síntomas temporales sugieren que el evento puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT).

Síntomas de infarto al miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de opresión en el pecho, brazo o debajo del esternón.
- Incomodidad radiante a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago.
- Sensación de estar lleno, teniendo indigestión o ahogamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Sudoración, náusea, vómitos, o mareos.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aire.
- Palpitaciones rápidas o irregulares.

Las usuarias de ACOs deberán estar específicamente en contacto con su médico en el caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis el uso de Belarina® deberá ser discontinuado.

Tumores.

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales son un factor de riesgo para desarrollar cáncer cervical en la mujer infectada con el virus del papiloma humano (HPV). Sin embargo, hay todavía dudas acerca de que este hallazgo esté influenciado por confusión (ej. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de barreras anticonceptivas) (ver también “examinación médica”).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que durante la administración de anticonceptivos orales hubo un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama ($RR = 1,24$). El incremento del riesgo es transitorio y gradualmente se reduce dentro de los 10 años posteriores a la terminación de la administración. Estos estudios no indican las causas. El mayor riesgo observado puede ser atribuible al diagnóstico temprano del cáncer de mama en las usuarias de ACO, los efectos biológicos de los ACO o una combinación de ambas.

Durante la toma de anticonceptivos orales se han reportado tumores hepáticos, en raros casos benignos y en algunos más raros malignos, En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragia intrabdominal que amenazó la vida. En el caso de dolor abdominal grave que no desaparece de manera espontánea, hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal, debe tomarse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y Belarina® debe ser discontinuado.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muchas mujeres tomando anticonceptivos orales tuvieron un ligero incremento en la tensión arterial; sin embargo, un incremento clínicamente significativo es raro. La conexión entre la administración de anticonceptivos orales y una hipertensión clínicamente manifiesta hasta el momento no ha sido confirmada. Si se presenta un incremento clínicamente significativo de la tensión arterial durante la administración de Belarina® la preparación debe ser discontinuada y debe tratarse la hipertensión. Belarina® puede volver a utilizarse tan pronto como los valores de tensión arterial hayan retornado a lo normal con la terapia antihipertensiva.

En las mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede haber una recurrencia durante la administración de ACO. En mujeres con antecedentes de hipertrigliceridemia o un antecedente familiar de tal, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración de ACO. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de ACO hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal. La recurrencia de la ictericia colestática que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere la discontinuación de ACO.

Los ACO pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o la tolerancia a la glucosa. Por tanto, las diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

Raramente, puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con un antecedente de cloasma del embarazo. Las mujeres con una tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol y la radiación ultravioleta durante la administración de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades o condiciones, por lo que es necesaria una supervisión médica en los siguientes casos:

- Epilepsia
- Esclerosis múltiple
- Tétano
- Migraña (ver también Contraindicaciones)
- Asma
- Insuficiencia cardíaca o renal
- Corea menor
- Diabetes mellitus (ver también Contraindicaciones)
- Enfermedades hepáticas (ver también Contraindicaciones)
- Dislipoproteinemia (ver también Contraindicaciones)
- Enfermedades autoinmunes (incluyendo Lupus eritematoso sistémico)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Obesidad (IMC > 30kg/m²)**
- **Hipertensión arterial (ver también Contraindicaciones)**
- **Endometriosis**
- **Varices**
- **Flebitis (ver también Contraindicaciones)**
- **Trastornos de coagulación de la sangre (ver también Contraindicaciones)**
- **Mastopatía**
- **Mioma uterino**
- **Herpes gestacional**
- **Depresión (ver también Contraindicaciones)**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver también sección de Efectos Indeseables).**

Examen médico/consulta

Antes del inicio o reinicio de Belarina® se debe realizar el historial médico completo (incluyendo la historia familiar), y se deberá descartar que haya un embarazo. Se deberá tomar la presión arterial y hacer un examen físico teniendo en consideración las contraindicaciones (sección 4.3) y las precauciones (sección 4.4).

Es importante que la mujer preste atención a la información sobre trombosis venosa y arterial incluyendo el riesgo de Belarina® comparado con otros ACO, los síntomas VTE y ATE y que conozca los factores de riesgo y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer deberá también ser instruida en leer cuidadosamente el prospecto y a adherirse a las advertencias dadas. La frecuencia y naturaleza de examinación deberá estar basada sobre guías prácticas establecidas y ser adaptadas a cada mujer individual.

Se debe informar a la mujer que las pastillas anticonceptivas hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia alterada

La omisión de una tableta rosa activa, (ver Administración irregular de las tabletas) vómitos o trastornos intestinales como la diarrea, la administración concomitante a largo plazo de ciertos medicamentos (ver Interacciones medicamentosas y de otro género) o en casos muy raros trastornos metabólicos, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo.

Sangrado intermenstrual y manchado.

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado intermenstrual/manchado), especialmente en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, debería realizarse una evaluación médica de los ciclos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



irregulares, después de un período de ajuste de alrededor de tres ciclos. Si durante la administración de Belarina® persiste el sangrado u ocurre después de los ciclos regulares, se debe llevar a cabo un examen médico para descartar embarazo o un desorden orgánico. Después de descartar embarazo o desorden orgánico, Belarina® se puede seguir administrando o cambiar a otra preparación.

Los sangrados intermenstruales pueden ser un signo de la disminución de eficacia anticonceptiva (Ver “Administración Irregular de Tableta”, “Instrucciones en caso de vómito” e “Interacciones”).

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de Belarina® (ver sección 4.5) ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado casos de hemorragia intermenstrual y casos aislados de embarazos no deseados (ver también “Interacciones”).

Ausencia de sangrado por privación.

Después de 24 días de administración de las tabletas rosas (activas), comúnmente ocurre el sangrado durante el intervalo de administración de las tabletas blancas (placebo). Ocasional y particularmente en los primeros meses de administración, el sangrado se puede ausentar. Sin embargo, esto no tiene que ser una indicación de un efecto anticonceptivo reducido. Si la menstruación no se presenta después de un ciclo de administración en el que no se olvidó tomar ninguna tableta rosa, no se extendió el periodo de 4 días de toma de tabletas blancas o continuó con un descanso, no se tomaron otros medicamentos en forma concomitante, y no hay vómito o diarrea, el embarazo es poco probable y la administración de Belarina® debe continuar. Si Belarina® no se tomó de acuerdo a las instrucciones antes de la primera ausencia de la menstruación o ésta no se presenta durante dos ciclos consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar con la administración.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos con pacientes tratados con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con sin ribavirina, se presentan aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba. Los límites superiores de lo normal (ULN) son más frecuentes en las mujeres en el tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipiente

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

INSERTO

Tenga especial cuidado con Belarina®

- Si usted fuma. Fumar incrementa el riesgo de efectos secundarios serios para el corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos. Esto aplica especialmente a mujeres mayores de 35 años. Fumadoras sobre los 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

- Si tiene presión alta, niveles anormales de grasas en la sangre, si tiene sobre peso o diabetes. En tal caso el riesgo de efectos secundarios serios (como infarto cardiaco, embolismo, derrame cerebral, y tumores hepáticos) esta aumentado.

- Si alguno de los siguientes factores de riesgo está presente, aparece o se agrava mientras está tomando Belarina®, debe consultar a su médico inmediatamente. Su médico decidirá si usted puede continuar tomando Belarina®.

- **Bloqueo de vasos sanguíneos y otras enfermedades de los vasos sanguíneos**
Hay evidencia que el riesgo de coágulos en las venas y arterias aumenta, si usted toma anticonceptivos orales. Esto podría causar posibles ataques al corazón, derrames cerebrales, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Sin embargo, estos acontecimientos son raros durante la administración de anticonceptivos orales.

El riesgo de coágulos sanguíneos que bloquean las venas (tromboembolismo) es mayor cuando se utilizan anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo es más alto durante el primer año en el cual la mujer utiliza el anticonceptivo oral combinado. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo asociado con el embarazo, el cual se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. En el 1-2% de los casos, el bloqueo de los vasos es letal.

No se conoce cómo Belarina® ejerce influencia sobre el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

Por favor, consulte a su médico tan pronto como sea posible si nota síntomas de trombosis o embolia pulmonar tales como:

- **Dolor y/o hinchazón en brazos o piernas.**
- **Dolor grave repentino en el pecho que puede o no irradiarse al brazo izquierdo.**
- **Falta de aire repentina, tos súbita de causa desconocida.**
- **Dolor de cabeza inesperadamente severo o prolongado.**

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pérdida parcial o total de la visión, visión doble, dificultades al hablar o en encontrar las palabras correctas.
- Mareo, colapso (en algunos casos incluyendo crisis epilépticas).
- Debilitamiento repentino o considerable adormecimiento en una parte o un lado del cuerpo.
- Problemas de movimiento.
- Dolor repentino insoportable en el vientre.

Si usted nota un aumento en la frecuencia o intensidad de los ataques de migraña durante el uso de Belarina® (el cual puede indicar un desorden en el suministro de sangre en el cerebro) consulte inmediatamente a su médico, quien pudiera aconsejarle suspender inmediatamente el uso de Belarina®.

El riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos se incrementa debido a los siguientes factores:

- Edad
- Tabaquismo
- Antecedentes familiares de bloqueo de vasos sanguíneos (por ejemplo, en hermanos, o padres que tuvieron trombosis en su juventud). Si esto se aplica a usted, su médico debe mandarla a un especialista (por ejemplo, para medir la coagulación de sangre) antes de empezar a usar Belarina®
- Sobrepeso considerable, es decir un índice de masa corporal superiora 30 kg/m²
- Cambio anormal en las grasas y proteínas en la sangre (dislipoproteinemia)
- Presión sanguínea alta
- Enfermedad de las válvulas del corazón
- Desorden en los latidos del corazón (fibrilación auricular)
- Largos periodos de descanso, operaciones mayores, operaciones en las piernas o daños graves. En estos casos debe informar inmediatamente a su médico. El médico aconsejara suspender el tratamiento con Belarina® al menos cuatro semanas antes de la operación y le indicara cómo y cuándo empezar nuevamente a tomarla (generalmente no antes de dos semanas después que esté nuevamente activa y caminando)
- Otras enfermedades que afecten la circulación de la sangre como diabetes, lupus eritematoso sistémico (enfermedad del sistema inmunológico), síndrome hemolítico urémico (enfermedad de la sangre que daña los riñones), enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa (inflamación crónica del intestino) y anemia de células falciformes (enfermedad de la sangre). Un tratamiento adecuado de estas enfermedades puede reducir el riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cáncer

Algunos estudios muestran que existe un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en el cuello del útero en mujeres en las cuales el cuello del útero está infectado con algún virus de transmisión sexual (como el virus del papiloma humano (VPH)) y toman anticonceptivos orales por un largo periodo de tiempo. Sin embargo, no está claro en qué grado estos resultados están afectados por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Estudios reportan un ligero aumento de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Durante el transcurso de 10 años después de dejar de usar AOC, el aumento de riesgo disminuye gradualmente. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En casos infrecuentes los tumores hepáticos benignos e incluso, en menores casos los malignos, han sido reportados durante la toma de anticonceptivos orales. Estos pueden ocasionar sangrado interno peligroso. En caso de dolor abdominal severo que no desaparece por sí solo, debe consultar a su médico.

-Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Comuníquese con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras están tomando anticonceptivos orales. Si su presión arterial aumenta considerablemente al tomar Belarina® su médico le dirá si debe dejar de tomar Belarina® y si debe prescribir un medicamento para bajar la presión arterial. Tan pronto como presión arterial vuelva a sus valores normales, puede empezar a tomar Belarina® de nuevo.

Si usted ha padecido herpes durante un embarazo previo, este puede reaparecer durante el uso de un anticonceptivo oral.

Si usted tiene ciertos trastornos en los valores de grasas en la sangre (hipertrigliceridemia) o con antecedentes en la familia, es más probable que haya un aumento de inflamación del páncreas durante la administración de Belarina®. Si tiene

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



alteraciones agudas o crónicas de la función del hígado, su médico puede suspender el uso de Belarina® hasta que los valores de la función hepática retomen a lo normal. Si sufrió ictericia durante el un embarazo previo o mientras tomaba anticonceptivos orales, y esta reaparece, su médico le aconsejará suspender el uso de Belarina®.

Si es diabética y su nivel de azúcar en sangre está bajo control, su médico la examinará cuidadosamente mientras esté tomando Belarina®. Puede ser que sea necesario modificar el tratamiento de la diabetes.

Infrecuentemente, pueden aparecer manchas cafés en su piel (cloasma), particularmente si usted lo tuvo durante un embarazo previo. Si usted sabe que tiene predisposición, debe evitar la exposición al sol y la luz ultravioleta mientras consume Belarina®.

Enfermedades que se pueden afectar negativamente con el uso de Belarina®. Es necesaria una especial supervisión médica:

- Si usted padece epilepsia
- Si usted padece esclerosis múltiple
- Si usted padece calambres musculares (tetania)
- Si usted padece migraña (ver sección 2.1)
- Si usted padece asma
- Si usted tiene un corazón o riñones débiles (ver sección 2.1)
- Si usted padece de Baile de San Vito (Corea menor)
- Si usted es diabética (ver sección 2.1 y 2.2 “otras enfermedades”)
- Si usted tiene una enfermedad del hígado (ver sección 2.1)
- Si usted tiene trastornos de metabolismo de grasas (ver sección 2. 1)
- Si usted padece trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- Si usted tiene sobrepeso considerable
- Si usted tiene presión sanguínea alta (ver sección 2.1)
- Si usted tiene endometriosis (cuando el tejido que recubre la cavidad de su útero llamado endometrio, se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (ver también sección 2.1)
- Si usted tiene venas varicosas o inflamación de venas (ver sección 2. 1)
- Si usted presenta problemas de coagulación sanguínea (ver sección 2.1)
- Si usted tiene una enfermedad en los senos (mastopatía)
- Si usted tuvo tumores benignos en el útero (miomas)
- Si usted ha tenido ampollas genitales (herpes gestacional) durante el embarazo anterior
- Si usted padece de depresión (ver también sección 2.1)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si usted padece de Inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

Por favor consulte a su médico si usted tiene o ha tenido una de estas enfermedades, o si se presenta mientras esté tomando **BELARA**.

- **Eficacia**

Si toma de manera irregular el anticonceptivo, tiene vómitos o diarrea después de la administración (ver sección 3.5) o si toma otros medicamentos al mismo tiempo (ver sección 2.3), el efecto del anticonceptivo puede verse afectado. En muy raros casos los desórdenes metabólicos pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Aunque tome correctamente los anticonceptivos orales, ello no garantiza un control completo de la natalidad.

- **Sangrado irregular**

Especialmente en los primeros meses de tomar anticonceptivos orales, el sangrado irregular de la vagina (sangrado/manchas) puede ocurrir. Si persiste durante 3 meses, o se repite después de ciclos regulares previos, por favor consulte a su médico.

La presencia de manchas puede ser una señal de una reducción del efecto anticonceptivo. En algunos casos, la hemorragia por privación (menstruación) puede estar ausente después de que se ha tomado Belarina® por 24 días. Si usted ha tomado Belarina® de acuerdo a las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si Belarina® no fue tomada según las instrucciones antes de una ausencia de hemorragia por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando Belarina®.

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de Belarina® ya que el efecto anticonceptivo puede verse afectado. Se han notificado casos de hemorragia intermenstrual y casos aislados de embarazos no deseados.

- **Elevaciones de ALT**

Durante los ensayos con pacientes tratados con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con sin ribavirina, se presentan aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba Los límites superiores de lo normal (ULN) son más frecuentes en las mujeres en el tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Excipiente

Debido a que este producto contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o una mala absorción de glucosa – galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron reportadas durante el uso de Belarina®

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$; $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$; $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\,000$

Muy raro: $\leq 1/10\ 000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

a) La reacción adversa más comúnmente reportada ($> 20\%$) es la cefalea.

b) Reacciones adversas de acuerdo con la clase de órganos del sistema MedDRA:

Clase sistema de órgano	Muy Común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Poco Común ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$)	Muy Raro ($\leq 1/10\,000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis Vulvovaginal	Cistitis	Vulvovaginitis		
Neoplasias benignas y malignas, y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Fibroadenoma mamario			
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al fármaco incluyendo las		Exacerbación de los síntomas del

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



				reacciones alérgicas en la piel.		angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y nutrición			Incremento del apetito	Hipertrigliceridemia.		
Desorden psiquiátrico		Trastornos del ánimo, nerviosismo	Disminución de la libido			
Desorden sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Migraña			
Desorden visual		Trastornos visuales		Conjuntivitis		
Desorden vascular			Hipertensión	Hipotensión venosa y tromboembolismo arterial	Trombosis venosa	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Embolismo pulmonar		
Desorden gastrointestinal	Nausea	Vómito, dolor abdominal.	Diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal leve			
Desorden tejido subcutáneo y piel		Acné	Trastornos de la pigmentación, alopecia, eczema, prurito, hiperhidrosis.	Urticaria, hirsutismo, eritema, piel seca.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Sensación de pesantez.	Trastorno muscular, dolor de espalda, dolor en la extremidad.			
Sistema reproductivo y desorden mamario	Menorragia, molestias mamarias.	Quiste del ovario, dismenorrea, descarga vaginal.	Menorragia, amenorrea	Síndrome premenstrual, galactorrea, agrandamiento de las mamas.		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, edema, irritabilidad.				
Investigación		Incremento de peso				

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un incremento en el riesgo de evento tromboembólico o trombótico venoso o arterial, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, trombosis venosa y embolismo pulmonar han sido observados en mujeres usando ACO, los cuales son discutidos en más detalle en la sección 4.4.

Otros efectos serios han sido descritos en conexión con lo comentado de los ACO en “Advertencias y Precauciones”.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Reportes de sospecha de reacciones adversas

Los reportes de reacciones adversas después de la prescripción de los productos son importantes. Así se continua con el monitoreo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

INSERTO

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, Belarina® puede causar efectos secundarios, aunque no se presente en todas las personas.

La frecuencia con la que los efectos secundarios han sido reportados son los siguientes:

Muy común: afectan a más de 1 en 10 usuarias.

Náuseas, flujo vaginal dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado intermenstrual, manchado, dolor de cabeza, dolor de senos.

Comunes: afectan a menos de 1 en 10 usuarias, pero más de 1 de cada 100 usuarias:

Depresión, irritabilidad, nerviosismo, mareos, migraña (y/o agravamiento de los mismos), trastornos visuales, vómito, acné, dolor en el vientre, cansancio, sensación de pesadez en las piernas, retención de agua, aumento de peso, aumento en la presión sanguínea.

Poco comunes: afectan a menos de 1 en 100 usuarias, pero más de 1 de cada 1000 usuarias:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dolor de estómago, hipersensibilidad tales como una reacción alérgica en la piel, ruidos intestinales, diarrea, problemas de pigmentación, manchas marrones en la cara, pérdida de cabello, piel seca, dolor de espalda, problemas musculares, secreciones en los senos, cambios benignos en el sistema conectivo de los senos, infecciones por hongos en la vagina, disminución de la libido, tendencia a sudar, cambios en los niveles de lípidos (como aumento de triglicéridos).

Raro: afectan a menos de 1 de cada 10 usuarias, pero a más de 1 de 10,000 usuarias:

Conjuntivitis, molestias al usar lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión sanguínea alta, presión sanguínea baja, colapsos de circulación sanguínea, venas varicosas, trombosis venosa, urticaria, eczema, piel inflamada, picazón, empeoramiento de la psoriasis, exceso de vello en cuerpo y cara, agrandamiento de senos, inflamación vaginal, aumento o alargamiento de la menstruación, síndrome premenstrual (problemas físicos y emocionales antes del inicio de la menstruación), aumento de apetito.

Muy raro: afectan a menos de 1 de cada 10,000 usuarias, incluyendo casos aislados.

Eritema nudoso.

Los anticonceptivos orales combinados también han sido vinculados con un aumento de riesgo de enfermedades graves y los siguientes efectos secundarios:

- **Riesgo de obstrucción de las venas y arterias (ver sección 2.2)**
- **Riesgo de enfermedades del tracto biliar (ver sección 2.2)**
- **Riesgo de tumores (por ejemplo, tumores del hígado, que**
- **en casos aislados han causado sangrados en la cavidad**
- **abdominal que amenazan la vida, cáncer en el cuello del útero y senos (ver sección 2.2)**
- **Empeoramiento de la inflamación crónica de intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver sección 2.2)**

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Por favor lea la información de la sección 2.2 con cuidado, y si es necesario, consulte inmediatamente a su médico.

Si alguna de estas reacciones secundarias toma seriedad o si nota algún efecto que no esté mencionado en el instructivo, por favor informe inmediatamente a su médico.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 4.0 del 25/11/2021 (Basado en SmPC CCDS Ver. 9.0) y la información para prescribir versión CCDS Versión 9.0 del 25/11/2021 allegados mediante radicado No. 20221132136.

**3.1.9.6 IMBRUVICA® 280 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 420 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 560 MG TABLETAS RECUBIERTAS
IMBRUVICA® 140 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente :20175248 / 20175249 / 20175246 / 20175245
Radicado :20221136861 / 20221136870 / 20221136880 / 20221136853
Fecha :07/07/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 280 mg de ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 420 mg de ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 560 mg de ibrutinib
- Cada tableta recubierta contiene 140 mg de ibrutinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (lcm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

Macroglobulinemia de waldenström (mw)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

Linfoma de zona marginal (lzm)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Imbruvica® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

accidentes cerebrovasculares

se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

eventos relacionados con sangrado

se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria. Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria. El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con imbruvica® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con imbruvica®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina e.

el tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

no se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

leucostasis

se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcl) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

infecciones

se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se han producido casos de hepatitis e, que puede ser crónica, en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

citopenias

se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

enfermedad pulmonar intersticial (epi)

se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

arritmias cardíacas

se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

síndrome de lisis tumoral

se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

cáncer de piel distinto del melanoma

el cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

hipertensión arterial

ocurrió hipertensión en pacientes tratados con imbruvica®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con imbruvica® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con imbruvica® según corresponda.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prolongación de intervalo pr

imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre- existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

diarrea

en análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

lactosa

este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS Mayo 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión CCDS Mayo 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). En combinación con venetoclax, IMBRUVICA® debe administrarse como monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de IMBRUVICA® más venetoclax.

Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse ante cualquier caso de aparición o empeoramiento de falla cardíaca de grado 2, toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), reiniciar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para eventos no cardíacos:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre Toxicidades hematológicas de grado 4	Primera*	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

* Al reiniciar el tratamiento, reinicielo con la misma dosis o una dosis más baja según la evaluación del riesgo-beneficio. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria en 140 mg.

Las modificaciones de la dosis recomendada para eventos de falla cardíaca o arritmias cardíacas se describen a continuación:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Fallo cardíaco de grado 2	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Tercera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días†	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días†
	Segunda	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Fallo cardíaco de grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

† Evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas Precauciones o advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E. El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400000/\text{mCL}$) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada basado en el uso de inhibidores del CYP3A:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas ^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). En combinación con venetoclax, IMBRUVICA® debe administrarse como monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de IMBRUVICA® más venetoclax.

Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse ante cualquier caso de aparición o empeoramiento de falla cardíaca de grado 2, toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), reiniciar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para eventos no cardíacos:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre Toxicidades hematológicas de grado 4	Primera*	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

* Al reiniciar el tratamiento, reinícielo con la misma dosis o una dosis más baja según la evaluación del riesgo-beneficio. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria en 140 mg.

Las modificaciones de la dosis recomendada para eventos de falla cardíaca o arritmias cardíacas se describen a continuación:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Fallo cardíaco de grado 2	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Tercera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días†	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días†
	Segunda	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Fallo cardíaco de grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

† Evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas Precauciones y advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios.

Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jiroveci después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada basado en el uso de inhibidores del CYP3A:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	- Otros inhibidores potentes del CYP3A - Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	- Voriconazol - Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Posaconazol a dosis altas^b • Otros inhibidores potentes del CYP3A	140 mg una vez al día
		Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).

b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que en el concepto del Acta 12 de 2022 SEM numeral 3.1.9.6 se recomendó incluir:

En precauciones y advertencias:

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jiroveci después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

En reacciones adversas:

Infecciones criptocóccicas
Infecciones por Pneumocystis
Infecciones por Aspergillus

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto Versión CCDS Mayo 2022 y la información para prescribir versión CCDS Mayo 2022 allegado mediante radicado inicial al presente concepto.

3.1.9.7 PREGALEX® COMPRIMIDOS 75 MG
PREGALEX® COMPRIMIDOS 150 MG

Expediente :20039987 / 20033708

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Radicado :20221140285 / 20221140282
Fecha :11/07/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene pregabalina 75 mg
- Cada tableta contiene pregabalina 150,0 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de fibromialgia. Manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. precauciones y advertencias: antes de iniciar el tratamiento con pregalex® se aconseja hacer historia clínica y monitorización de parámetros de cada paciente. no consumir alcohol durante el tratamiento con pregabalina. precaución en pacientes que presentan una reducción en la función renal.

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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 5.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y forma de administración Pregalex® se administra por vía oral con o sin alimentos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrado en dos o tres dosis divididas.

Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

La dosis máxima recomendada de Pregalex® es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg al día administrada en dos o tres dosis divididas. En función de la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente para pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Empezar la dosificación en 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 300 mg/día en un intervalo de 3 a 7 días y, si es necesario, a una dosis máxima de 600 mg al día tras un intervalo adicional de 7 días en función de la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg al día administrada en dos o tres dosis divididas. En función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima de 600 mg al día puede alcanzarse después de una semana adicional.

Neuralgia posherpética

La dosis recomendada de Pregalex® es de 75 a 150 mg dos veces al día, o de 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) para pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Empezar la dosificación en 75 mg dos veces al día, o en 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 300 mg/día en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Los pacientes que no experimentan un alivio suficiente del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día y que son capaces de tolerar Pregalex®, pueden recibir dosis de hasta 300 mg dos veces al día, o de 200 mg tres veces al día (600 mg/día). Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis y a la mayor tasa de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas, se recomienda administrar dosis superiores a 300 mg/día solo para aquellos pacientes que tienen dolor en curso y que toleran 300 mg al día.

Tratamiento adyuvante para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

Pregabalina en dosis de 150 a 600 mg/día ha demostrado ser eficaz como tratamiento adyuvante en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en adultos. Tanto el perfil de eficacia como el de eventos adversos de pregabalina han demostrado estar relacionados con la dosis. Administrar la dosis diaria total en dos o tres dosis divididas. En general, se

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda que los pacientes comiencen con una dosis diaria total no mayor de 150 mg/día (75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día). En función de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis se puede aumentar hasta una dosis máxima de 600 mg/día.

Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

El efecto de la tasa de aumento escalonado de la dosis sobre la tolerabilidad de pregabalina no se ha estudiado formalmente.

La eficacia del tratamiento adyuvante con Pregalex® en pacientes que toman gabapentina no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados. En consecuencia, no se pueden ofrecer recomendaciones de dosificación para el uso de Pregalex® con gabapentina.

Control de fibromialgia

La dosis recomendada de Pregalex® para fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Empezar la dosificación en 75 mg dos veces al día (150 mg / día). La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con una dosis de 300 mg/día pueden aumentarla a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque también se estudiaron dosis de 600 mg/día de pregabalina, no existe evidencia de que esta dosis proporcione un beneficio adicional y además esta dosis fue bien tolerada en menor proporción. Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 450 mg/día [ver Reacciones Adversas]. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal

El rango de dosis recomendado de Pregalex® para el tratamiento de dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Pregalex®, puede recibir dosis de hasta 300 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis y a que Pregalex® se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada. Para pacientes con insuficiencia renal, basar el ajuste de la dosis en la depuración de creatinina (DEcr), como se indica en el Cuadro 1. A fin de utilizar este cuadro de dosificación, se necesita una estimación de la DEcr del paciente en mL/min. La DEcr en mL/min se puede calcular a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$DEcr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad \begin{matrix} \text{(x 0.85 para} \\ \text{mujeres)} \end{matrix}$$

Luego, consultar la sección de Posología y Administración para determinar la dosis diaria total recomendada basada en la indicación para un paciente con función renal normal (DEcr $\geq$ 60 mL/min). Después, consultar la Tabla 1 para determinar la dosis ajustada renal correspondiente.

(Por ejemplo: Un paciente que inicia el tratamiento con Pregalex para neuralgia posherpética y que tiene una función renal normal (DEcr $\geq$ 60 mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con una función renal deteriorada y con una DEcr de 50 mL/min recibiría una dosis diaria total de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.)

La pregabalina se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además del ajuste de la dosis diaria, administrar una

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis de 4 horas (ver en Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo con la función renal

Depuración de creatinina (DEcr) (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*		Régimen de dosificación
	Dosis de inicio	Dosis máxima diaria (mg/día)	
≥60	150	600	DDD o TDD
≥30-<60	75	300	DDD o TDD
≥15-<30	25-50	150	DU o DDD
<15	25	75	DU
Dosis suplementaria después de hemodiálisis (mg)†			
	25	100	DU

TDD = tres dosis divididas; DDD = dos dosis divididas; DU = dosis única diaria.

*La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir tal como se indica en el régimen de dosificación para obtener mg/dosis.

†La dosis suplementaria es una dosis única adicional.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No hay datos disponibles. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver Pacientes con alteración renal ver sección 5.2).

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, 246 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 73 pacientes tenían 75 años de edad o más.

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre epilepsia, sólo 10 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 2 pacientes tenían de 75 años de edad o más.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre fibromialgia, 106 pacientes tenían 65 años de edad o más. Aunque el perfil de reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, alteración del equilibrio, temblores, confusión, falta de coordinación, y letargo. Pregabalina se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a pregabalina puede ser mayor en pacientes con deterioro de la

función renal. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal.

Método de administración

Pregalex® puede ser tomada con o sin alimentos
Pregalex® es para uso oral

INSERTO

¿Cómo tomar Pregalex® comprimidos? Forma de administración

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico determinará qué dosis es la adecuada para usted.

Pregalex se administra por vía oral con o sin alimentos.

Dolor neuropático periférico y central, epilepsia, fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada

- Tome el número de comprimidos que le haya indicado su médico.
- La dosis, que ha sido ajustada para usted y su estado, estará generalmente entre 150 mg y 600 mg diarios.
- Su médico le indicará que tome Pregalex® dos o tres veces al día. En el caso de dos veces al día, tome Pregalex® una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. En el caso de tres veces al día, tome Pregalex® por la mañana, al mediodía y por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Si estima que la acción de Pregalex® es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si es usted un paciente de edad avanzada (de más de 65 años de edad), debe tomar Pregalex® de forma normal, excepto si tiene usted problemas en los riñones.

Su médico puede prescribir otro régimen de dosificación o dosis diferentes si usted tiene problemas en los riñones.

Continúe tomando Pregalex® hasta que su médico le diga que deje de tomarlo.

Si toma más Pregalex® del que debe

Llame a su médico o vaya al servicio de urgencias más cercano inmediatamente. Lleve el estuche o frasco de comprimidos de Pregalex® con usted. Como resultado de haber tomado más Pregalex® del que debiera, usted puede sentirse somnoliento, confuso, agitado, o inquieto. También se han notificado crisis epilépticas.

Si olvidó tomar Pregalex® comprimidos

Es importante que tome los comprimidos de Pregalex® regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde a menos que sea el momento de la siguiente dosis. En ese caso, continúe con la siguiente dosis de forma normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Pregalex® comprimidos

No deje de tomar pregabalina a menos que su médico se lo diga. Si va a dejar el tratamiento, esto debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana.

Una vez finalizado el tratamiento con pregabalina a largo y corto plazo, debe saber que puede experimentar ciertos efectos adversos. Estos incluyen problemas de sueño, dolor de cabeza, náuseas, sensación de ansiedad, diarrea, síntomas gripales, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareo. Estos síntomas pueden aparecer con más frecuencia o gravedad si ha estado tomando pregabalina durante un período de tiempo más prolongado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes diabéticos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Angioedema

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Pregalex®.

Reacciones adversas cutáneas graves

En raras ocasiones se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Se han notificado raramente asociadas a el tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los

signos y síntomas y se debe vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Depresión respiratoria

Existe evidencia de informes de casos, estudios en humanos y estudios en animales que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se coadministra con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar o insuficiencia respiratoria subyacente. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto. En estos pacientes puede ser necesario ajustar la dosis.

Cuando se toma la decisión de prescribir conjuntamente pregabalina con otro depresor del SNC, en particular un opioide, o prescribir pregabalina a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deberá vigilar a los pacientes debido a los síntomas de depresión respiratoria y sedación, además debe considerar iniciar pregabalina en una dosis baja.

El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y reducción o abstenerse de usar depresores del SNC (incluido pregabalina).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Existe evidencia más limitada de informes de casos, estudios en animales y estudios en humanos que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de pacientes de edad avanzada. Asimismo, se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. Se

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal. Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p. ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Aumento de peso

El tratamiento con Pregalex® puede causar aumento de peso. En ensayos clínicos controlados de pregabalina de hasta 14 semanas se observó un aumento de 7% o más en el peso basal del 9% de los pacientes tratados con pregabalina y del 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con pregabalina (0.3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso. El aumento de peso asociado con pregabalina estaba relacionado con la dosis y la duración de la exposición, pero no con el IMC basal, género o edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema.

Aunque en los estudios controlados a corto plazo el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial, se desconocen los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado con pregabalina.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con pregabalina aumentaron un promedio de 1.6 kg (rango: -16 a 16 kg), en comparación con un aumento de peso promedio de 0.3 kg (rango: -10 a 9 Kg) en los pacientes tratados con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron pregabalina durante al menos 2 años, el aumento de peso promedio fue de 5.2 kg.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si bien los efectos del aumento de peso asociado con pregabalina sobre el control glucémico no se han evaluado sistemáticamente; en ensayos clínicos de etiqueta abierta controlados y a largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con pregabalina no parece estar asociado con la pérdida de control glucémico (medido por HbA1C).

Aumento de la creatina quinasa

El tratamiento con pregabalina se asoció con el aumento de la creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el valor basal hasta el valor máximo fueron 60 U/L en los pacientes tratados con pregabalina y 28 U/L en los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados realizados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1.5% de los pacientes tratados con pregabalina y el 0.7% de los pacientes con placebo registró un valor de creatina quinasa igual a por lo menos tres veces el límite superior normal. Tres pacientes tratados con pregabalina informaron eventos de rhabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y pregabalina no se conoce por completo debido a que los casos informados presentaron factores que pudieron haber causado o contribuido al desarrollo de estos eventos. Indicar a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, o debilidad inexplicable, especialmente si estos síntomas musculares están acompañados por malestar o fiebre. Suspender el tratamiento con Pregalex® si se diagnostica o sospecha un evento de miopatía o si se registran niveles de creatina quinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

El tratamiento con pregabalina se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas. Los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 103/\mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 103/\mu\text{L}$ en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos global de estudios clínicos controlados, el 2% de los pacientes tratados con placebo y el 3% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una disminución potencial clínicamente significativa en las plaquetas, que se determinó como 20% por debajo del valor basal y $<150 \times 103/\mu\text{L}$. Un único paciente tratado con pregabalina desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 103/\mu\text{L}$. En los ensayos controlados randomizados, pregabalina no se asoció con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de datos de ECG de ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms para dosis de pregabalina ≥ 300 mg/día. Esta diferencia de cambio media no se asoció con un mayor riesgo de un aumento $\geq 25\%$ de PR con respecto al valor inicial, un

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumento del porcentaje de pacientes con un valor de PR > 200 mseg durante el tratamiento, o con un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Los análisis de subgrupos no revelaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con una prolongación basal de PR o en pacientes que tomaron otros medicamentos que prolongaban el PR. Sin embargo, estos análisis no se pueden considerar definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Uso concomitante con opioides

Se recomienda tener precaución al prescribir pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC (ver sección 4.5). En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solo (odds ratio ajustado [aOR], 1,68 [IC 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina ($\leq$ 300 mg, aOR 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina ($>$ 300 mg, aOR 2,51 [IC del 95%, 1,24 - 5,06]).

Pregalex® 150mg contiene colorante tartrazina, que puede producir reacciones alérgicas de tipo angioedema, asma urticaria y shock anafiláctico.

INSERTO

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Pregalex® comprimidos:

- Algunos pacientes tratados con pregabalina han notificado síntomas que apuntan a una reacción alérgica. Estos síntomas incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta, así como aparición de erupción cutánea difusa. Si usted experimenta alguno de estos síntomas, debe acudir inmediatamente a su médico.
- Se han notificado erupciones cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica en asociación con la pregabalina. Deje de usar pregabalina y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.
- Depresión respiratoria
Existe evidencia de informes de casos, estudios en humanos y estudios en animales que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se coadministra con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar o insuficiencia respiratoria subyacente. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

Cuando se toma la decisión de prescribir conjuntamente pregabalina con otro depresor del SNC, en particular un opioide, o prescribir pregabalina a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deberá vigilar a los pacientes debido a los síntomas de depresión respiratoria y sedación, además debe considerar iniciar pregabalina en una dosis baja.

El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y reducción o abstenerse de usar depresores del SNC (incluido pregabalina).

Si usted tiene desórdenes del sistema nervioso, respiratorio, daño renal o tiene más de 65 años, es posible que su médico prescriba un régimen de dosificación diferente. Contacte a su médico si experimenta cualquier problema para respirar o tragar.

- Existe evidencia más limitada de informes de casos, estudios en animales y estudios en humanos que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave.
- Pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, lo que podría aumentar los casos de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, usted debe tener precaución hasta que se familiarice con los efectos que puede tener el medicamento.
- Pregabalina puede causar visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la vista, muchos de ellos transitorios. Si experimenta cualquier alteración en su visión, debe informar inmediatamente a su médico.
- Aquellos pacientes diabéticos que aumenten de peso mientras toman pregabalina pueden necesitar un cambio en sus medicamentos para la diabetes.
- Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes ya que los pacientes con lesión de la médula espinal pueden estar tomando otros medicamentos para el tratamiento, por ejemplo, del dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos), con efectos adversos similares a los de Pregabalina de modo que la intensidad de estos efectos puede incrementarse cuando se toman conjuntamente.
- Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca en algunos pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de ellos eran pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares. Antes de utilizar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de enfermedad cardíaca.
- Se han notificado casos de problemas de riñón (insuficiencia) en algunos pacientes tratados con este medicamento. Si durante el tratamiento con pregabalina nota una disminución de su capacidad para orinar, debe informar a su médico ya que la interrupción del tratamiento puede mejorar esta situación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como pregabalina han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si en cualquier momento usted presenta estos pensamientos, contacte con su médico lo antes posible.
- Cuando pregabalina se toma junto con otros medicamentos que pueden causar estreñimiento (como algunos tipos de medicamentos para el dolor) es posible que aparezcan problemas gastrointestinales (ej. estreñimiento y bloqueo o parálisis intestinal). Informe a su médico si sufre estreñimiento, especialmente si usted es propenso a sufrir este problema.
- Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo o abuso o dependencia de cualquier droga. No tome una dosis mayor de la que le ha sido recetada.
- Se han notificado casos de convulsiones durante el tratamiento con pregabalina o al poco tiempo después de interrumpir el tratamiento con este medicamento. Si usted presenta convulsiones, contacte con su médico inmediatamente.
- Se han notificado casos de reducción de la función cerebral (encefalopatía) en algunos pacientes que estaban tomando pregabalina y que presentaban otras enfermedades. Indique a su médico si tiene antecedentes de alguna enfermedad grave, incluyendo enfermedad de hígado o riñón.
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.
- Pregalex® 150mg comprimidos contiene colorante tartrazina, que puede producir reacciones alérgicas de tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.
- El tratamiento con Pregabalina puede causar aumento de peso. En ensayos clínicos controlados de pregabalina de hasta 14 semanas se observó un aumento de 7% o más en el peso basal del 9% de los pacientes tratados con pregabalina y del 2% de los pacientes tratados con placebo.
- El tratamiento con pregabalina se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas. Los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ en los pacientes tratados con placebo.
- El tratamiento con pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de datos de ECG de ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms para dosis de pregabalina ≥ 300 mg/día. Esta diferencia de cambio media no se asoció con un mayor riesgo de un aumento $\geq 25\%$ de PR con respecto al valor inicial, un aumento del porcentaje de pacientes con un valor de PR > 200 mseg durante el tratamiento, o con un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Niños y adolescentes

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años) por lo que pregabalina no debe utilizarse en este grupo de edad.

Si tiene dudas sobre el contenido de esta sección, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Pregalex® comprimidos.

Nuevas reacciones adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla 2 siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (≥ 10); frecuentes (≥ 100 a $< 1/10$); poco frecuentes (≥ 1.000 a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a una lesión de la médula espinal, la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas del SNC y especialmente somnolencia aumentó.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla en cursiva.

Tabla 2 Reacciones adversas con pregabalina

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por sistemas y órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad
Raras:	Angioedema, reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Aumento del apetito
Poco frecuentes:	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida
Poco frecuentes:	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras	Desinhibición

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso	
<u>Muy frecuentes</u>	Mareos, somnolencia, cefalea
<u>Frecuentes:</u>	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo
<u>Poco frecuentes</u>	Síncope, estupor, mioclonos, <i>pérdida de conciencia</i> , hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, <i>deterioro mental</i> , trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, <i>malestar general</i>
<u>Raras:</u>	<i>Convulsiones</i> , parosmia, hipocinesia, disgrafía <i>Parkinsonismo</i>
Trastornos oculares	
<u>Frecuentes:</u>	Visión borrosa, diplopía
<u>Poco frecuentes</u>	Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular
<u>Raras</u>	<i>Pérdida de la visión</i> , queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual
Trastornos del oído y del laberinto	
<u>Frecuentes</u>	Vértigo
<u>Poco frecuentes</u>	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
<u>Poco frecuentes:</u>	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, <i>insuficiencia cardíaca congestiva</i>
<u>Raras:</u>	<i>Prolongación del intervalo QT</i> , taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Trastornos vasculares	

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<u>Poco frecuentes:</u>	Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<u>Poco frecuentes</u>	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal
<u>Raras</u>	Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta
<u>No conocido</u>	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
<u>Frecuentes:</u>	Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
<u>Poco frecuentes</u>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
<u>Raras:</u>	Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
<u>Frecuentes:</u>	enzimas hepáticas elevadas*
<u>Poco frecuentes</u>	ictericia
<u>Raras</u>	Insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<u>Poco frecuentes</u>	Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito
<u>Raras:</u>	Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío, Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<u>Frecuentes:</u>	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical
<u>Poco frecuentes</u>	Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
<u>Raras</u>	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
<u>Poco frecuentes</u>	Incontinencia urinaria, disuria

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<u>Raras</u>	Insuficiencia renal, oliguria, <i>retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<u>Frecuentes</u>	Disfunción eréctil
<u>Poco frecuentes</u>	Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama
<u>Raras</u>	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, <i>ginecomastia</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<u>Frecuentes</u>	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga
<u>Poco frecuentes</u>	Edema generalizado, <i>edema facial</i> , opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
Exploraciones complementarias	
<u>Frecuentes</u>	Aumento de peso
<u>Poco frecuentes</u>	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido
<u>Raras</u>	Recuento disminuido de leucocitos

*Elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST).

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado las siguientes reacciones: insomnio, cefalea, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

El perfil de seguridad de pregabalina observado en tres estudios en pacientes pediátricos con crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria (Estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n=295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, n=175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n=65; y dos estudios de seguridad de seguimiento abierto de 1 año, n=54 y n=431) fue similar al observado en los estudios de adultos de pacientes con epilepsia. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el estudio de 12 semanas en tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los efectos adversos más comunes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

INSERTO

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10 son:

- Mareo, somnolencia, dolor de cabeza.

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10 son:

- Aumento del apetito.
- Sensación de euforia, confusión, desorientación, disminución del apetito sexual, irritabilidad.
- Alteración de la atención, torpeza de movimiento, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, temblores, dificultad al hablar, sensación de hormigueo, entumecimiento, sedación, letargo, insomnio, fatiga, sensación anormal.
- Visión borrosa, visión doble.
- Vértigo, problemas de equilibrio, caídas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Boca seca, estreñimiento, vómitos, flatulencia, diarrea, náuseas, abdomen hinchado.
- Dificultad en la erección.
- Hinchazón del cuerpo incluyendo las extremidades.
- Sensación de embriaguez, alteraciones del modo de andar.
- Aumento de peso.
- Calambre muscular, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
- Dolor de garganta

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 100 son:

- Pérdida del apetito, pérdida de peso, bajos niveles de azúcar, altos niveles de azúcar en sangre.
- Cambio en la percepción de sí mismo, inquietud, depresión, agitación, cambios del estado de ánimo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, crisis de angustia, apatía, agresividad, estado de ánimo elevado, deterioro mental, dificultad para pensar, aumento del apetito sexual, problemas en las relaciones sexuales incluyendo incapacidad para alcanzar el clímax, retraso en la eyaculación.
- Cambios en la vista, movimientos no habituales de los ojos, cambios en la visión incluyendo visión en túnel, destellos de luz, movimientos espasmódicos, reflejos disminuidos, hiperactividad, mareos al permanecer de pie, piel sensible, pérdida del gusto, sensación de quemazón, temblor al moverse, disminución de la consciencia, pérdida de conocimiento, desmayos, aumento de la sensibilidad a los ruidos, malestar general.
- Sequedad de ojos, hinchazón de ojos, dolor de ojos, ojos fatigados, ojos llorosos, irritación de los ojos.
- Alteraciones del ritmo del corazón, aumento del ritmo del corazón, tensión arterial baja, tensión arterial alta, cambios en el ritmo del corazón, insuficiencia cardíaca.
- Rubor, sofocos.
- Dificultad al respirar, sequedad nasal, congestión nasal.
- Aumento de la producción de saliva, ardores, entumecimiento alrededor de la boca.
- Sudoración, erupción, escalofríos, fiebre.
- Espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, rigidez muscular, dolor incluyendo dolor muscular, dolor de cuello.
- Dolor de mama.
- Dificultad o dolor al orinar, incapacidad para contener la orina.
- Debilidad, sed, opresión en el pecho.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre y hepáticos (creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- elevada, recuento disminuido de plaquetas, neutropenia, aumento de creatinina en sangre, disminución del potasio en sangre).
- Hipersensibilidad, hinchazón de la cara, picor, urticaria, moqueo, sangrado de nariz, tos, ronquidos.
- Periodos menstruales dolorosos.
- Sensación de frío en manos y pies.

Los efectos adversos raros que pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000 son:

- Sentido del olfato alterado, visión oscilante, alteración de la percepción de profundidad, brillo visual, pérdida de visión.
- Pupilas dilatadas, estrabismo.
- Sudor frío, opresión de garganta, hinchazón de la lengua.
- Inflamación del páncreas.
- Dificultad al tragar.
- Movilidad lenta o reducida del cuerpo.
- Dificultad al escribir correctamente.
- Aumento de líquido en la zona del abdomen.
- Líquido en los pulmones.
- Convulsiones.
- Cambios en el electrocardiograma (ECG) que corresponden a alteraciones del ritmo del corazón.
- Daño muscular.
- Secreción de leche, crecimiento anormal del pecho, aumento del tamaño de las mamas en hombres.
- Interrupción del periodo menstrual.
- Problemas de riñón, reducción de la cantidad de orina, retención de orina.
- Disminución en el recuento de leucocitos.
- Conducta inapropiada.
- Reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis), y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción, ampollas, descamación de la piel y dolor), manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras de boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas graves erupciones cutáneas pueden ir precedidas de fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
- Ictericia (color amarillo de la piel y los ojos)

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Insuficiencia hepática.
- Hepatitis (inflamación del hígado).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debe solicitar inmediatamente asistencia médica.

Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes ya que los pacientes con lesión de la médula espinal pueden estar tomando otros medicamentos para tratar, por ejemplo, el dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos), con efectos adversos similares a los de Pregabalina de modo que la intensidad de estos efectos puede incrementarse cuando se toman conjuntamente.

Se ha notificado la siguiente reacción adversa en la experiencia posterior a la comercialización: Problemas para respirar, respiración superficial.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinéticos de población

En consecuencia, en los estudios in vivo no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, los diuréticos, la insulina, el fenobarbital, la tiagabina y el topiramato no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de la pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de noretindrona ni de etinil estradiol (1 mg/35µg, respectivamente) en sujetos sanos.

Medicamentos que influyen en el SNC

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Durante la experiencia post- comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

INSERTO

Toma de Pregalex® comprimidos con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Pregabalina y ciertos medicamentos pueden influenciarse entre sí (interacciones). Cuando se utiliza pregabalina junto con determinados medicamentos, pueden potenciarse las reacciones adversas observadas con ellos, incluyendo insuficiencia respiratoria y coma. El grado de mareos, somnolencia y disminución en la concentración puede aumentar si pregabalina se toma junto con otros medicamentos que contengan:

- Oxicodona – (utilizado como analgésico).
- Lorazepam – (utilizado para tratar la ansiedad).
- Alcohol.

Este medicamento se puede tomar con anticonceptivos orales.

Toma de Pregalex® comprimidos con los alimentos, bebidas y alcohol

Los comprimidos de pregabalina se pueden tomar con y sin alimentos.

Se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento con pregabalina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En dosificación:

- Aunque la dosis de 600 mg/d fue estudiada, no existe evidencia de que confiera beneficio adicional y fue menos tolerada. En vista de que los efectos adversos son dosis dependientes, el tratamiento con dosis por encima de 300 mg/día, no se recomienda.

En precauciones y advertencias:

- Mujeres en edad fértil/Anticoncepción:

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

- Pregabalina puede causar edema periférico. Se recomienda precaución cuando se co-administre con agentes antidiabéticos tipo tiazolidinediona.

En reacciones adversas:

- En trastornos psiquiátricos:
 - Raras: comportamientos suicidas, pensamientos suicidas
 - Frecuencia no conocida: Drogodependencia

En interacciones:

Muerte en los casos notificados en la fase de post mercadeo por administración concomitante con otros depresores del SNC.

3.1.9.8 KIVEXA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :19954549
Radicado :20221141842
Fecha :13/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sulfato de abacavir 702 mg equivalente a abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

Contraindicaciones:

Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a kivexa.

Hipersensibilidad al abacavir

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las rhs pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una rhs por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo hlab* 5701. No obstante, las rhs por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

O la evaluación del estado de hla-b*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado hla-b*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

O kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo hla-b*5701 ni es pacientes con sospecha previa de rhs por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. ziagen, trizivir, triumeq) sin importar la condición de hla-b*5701.

O se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.

O en cualquier paciente tratado con kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



O kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo hlab* 5701, si se sospecha de rhs. El retraso para detener el tratamiento con kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.

O se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.

O reiniciar productos que contienen abacavir después de rhs sospechada por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.

O sin importar el estado de hla-b*5701 del paciente, si se ha discontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para discontinuar debe establecerse. Si rhs no puede descartarse, kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ziagen, trizivir, triumeq) no debe reiniciarse.

O si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de rhs también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que rhs puede ocurrir al reiniciar kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ziagen, trizivir, triumeq) y que reiniciar el kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ziagen, trizivir, triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

Descripción clínica de rhs por abacavir:

Las rhs por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las rhs por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las rhs por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con rhs empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis:

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica:

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (tar), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la tar.

Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como npc). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b:

El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis b (vhb) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis b, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática, así como de los marcadores de la replicación del vhb.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el vih. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el vih.

Transmisión de la infección:

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las normas nacionales.

Infarto de miocardio

Varios estudios epidemiológicos y observacionales, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de abacavir, lamivudina o alfdc (siglas de la combinación fija de ambos medicamentos) en el embarazo humano. Por lo tanto, la administración de alfdc en el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el registro de antirretrovirales durante el embarazo en más de 2,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el registro de antirretrovirales durante el embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal. Se ha evaluado la lamivudina en el registro de antirretrovirales durante el embarazo en más de 11,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el registro de antirretrovirales durante el embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal.

Abacavir y lamivudina han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal.

Ha habido reportes de elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de lactato, las cuales podrían deberse a disfunción mitocondrial, en los neonatos y los lactantes expuestos in utero o peri partum a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (inti). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias del lactato sérico. En muy raras ocasiones también ha habido reportes de retardo del desarrollo, convulsiones y otra enfermedad neurológica. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a inti in utero o peri partum. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del vih.

Lactancia

Los expertos en el área de la salud recomiendan que, donde sea posible, las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del vih. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300mg de zidovudina o como en combivir o trizivir), la relación leche materna: plasma materno fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como trizivir), la relación leche materna: plasma materno fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/ml y no fue

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7ng/ml). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/ml). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han hecho estudios para investigar el efecto del abacavir o la lamivudina sobre el desempeño en la conducción de vehículos o la capacidad para operar maquinaria. Por otra parte, no puede predecirse un efecto deletéreo sobre esas actividades con base en la farmacología de estos productos medicinales. Al considerar la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinaria se deben tener presentes el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de Kivexa.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión GDS21/ IPI18-2 de 11 de mayo de 2020 allegado mediate radicado No. 20221141842
- Información para prescribir versión GDS21/ IPI18-2 de 11 de mayo de 2020 allegado mediate radicado No. 20221141842

Nueva dosificación

Posología y Administración

Forma Farmacéutica: tabletas recubiertas

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

KIVEXA no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis. Preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg.

KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

KIVEXA se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen) o lamivudina (EpiVir).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones

- Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

La dosis recomendada de KIVEXA en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.

- Niños con un peso de menos de 25 kg

KIVEXA no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso de menos de 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- Insuficiencia renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con insuficiencia renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de KIVEXA en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- Insuficiencia hepática

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con KIVEXA, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR. No se recomienda KIVEXA en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación solicitada por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información, pero se le recuerda que en la información para prescribir en lo atinente a la vida media de eliminación la información aprobada es:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



“En los pacientes que estaban recibiendo 300 mg de lamivudina una vez al día, la vida media intracelular terminal del TF de lamivudina exhibió una prolongación de 16-19 horas, en comparación con la vida media de la lamivudina plasmática de 5-7 horas”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología y Administración

Forma Farmacéutica: tabletas recubiertas

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

KIVEXA no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis. Preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg.

KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

KIVEXA se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen) o lamivudina (Epivir). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones

- **Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg**

La dosis recomendada de KIVEXA en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.

- **Niños con un peso de menos de 25 kg**

KIVEXA no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso de menos de 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Pacientes de edad avanzada**

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- **Insuficiencia renal**

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con insuficiencia renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de KIVEXA en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- **Insuficiencia hepática**

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con KIVEXA, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR. No se recomienda KIVEXA en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh).

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

3.1.9.9 IMBRUVICA® CAPSULAS 140 MG

Expediente :20078755
Radicado :20221144363
Fecha :14/07/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada capsula dura contiene 140 mg de ibrutinib

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:
Linfoma de células del manto (lcm) Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (llc/llcp). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con llc/llcp.

macroglobulinemia de waldenström (mw). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw.

linfoma de zona marginal (lzm). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con lzm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd 20.

enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc). Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Advertencias y precauciones:

Eventos relacionados con hemorragias. Se han reportado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

se excluyó de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de imbruvica® a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no se deben administrar concomitantemente con imbruvica®. Se debe evitar los suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina e.

se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección propiedades farmacodinámicas). El uso de imbruvica® en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede incrementar el riesgo de hemorragia.

el tratamiento con imbruvica® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

no se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

leucostasis. Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcl) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de imbruvica®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

infecciones. Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (pml) y reactivación de hepatitis b en pacientes tratados con imbruvica®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

citopenias. Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

enfermedad pulmonar intersticial (epi). Se han reportado casos de epi en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de epi en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con imbruvica® y manejar adecuadamente la epi. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y seguir las guías de modificación de la dosis.

fibrilación auricular. Se ha reportado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ecg) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos) o aparición reciente de disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica® y siga las guías de modificación de la dosis.

síndrome de lisis tumoral. Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

cáncer de piel distinto del melanoma. El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con imbruvica®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

prolongación de intervalo pr. Imbruvica® ocasiona prolongación del intervalo pr en el electrocardiograma (ecg) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre existentes (por ejemplo, bloqueo av de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

diarrea. En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células b tratados con imbruvica®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica (eichc) tratados con imbruvica®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

embarazo y lactancia. Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados con imbruvica® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de imbruvica® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal. No se debe utilizar

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



imbruvica® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman imbruvica®. Aquellas que emplean métodos hormonales anticonceptivos deben añadir un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman imbruvica® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con imbruvica® para que sea seguro quedar embarazada.

se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban imbruvica® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección información no clínica - fertilidad).

se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el auc de ibrutinib y 9,5 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente $\geq 5,6$ veces el auc de ibrutinib y 4,0 veces el auc del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal. Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición [auc] en pacientes con lcn a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con llc a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

lactancia. No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de imbruvica® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con imbruvica®.

efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Se ha reportado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que recibieron imbruvica® y deben ser consideradas al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 12 de Mayo 2022 allegada mediante radicado No. 20221144363

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir Versión 12 de Mayo 2022 allegada mediante radicado No. 20221144363

Nueva dosificación

Posología y administración

Vía de administración: Oral.

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse ante cualquier caso de aparición o empeoramiento de falla cardíaca de grado 2, toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), reiniciar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para eventos no cardíacos:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre Toxicidades hematológicas de grado 4	Primera*	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

* Al reiniciar el tratamiento, reinicielo con la misma dosis o una dosis más baja según la evaluación del riesgo-beneficio. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria en 140 mg.

Las modificaciones de la dosis recomendada para eventos de falla cardíaca o arritmias cardíacas se describen a continuación:



Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Fallo cardíaco de grado 2	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Tercera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días†	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días†
	Segunda	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Fallo cardíaco de grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

† Evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A),

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones y advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y de la función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cardiovasculares. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib,

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada basado en el uso de inhibidores del CYP3A:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol	140 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	---

- a. Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).
- b. Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación dosificación, precauciones y advertencias e interacciones en armonía con lo conceptuado en el numeral 3.1.9.6 de la presente Acta.

Nueva dosificación

Posología y administración

Vía de administración: Oral.

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse ante cualquier caso de aparición o empeoramiento de falla cardíaca de grado 2, toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), reiniciar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para eventos no cardíacos:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre	Primera*	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Toxicidades hematológicas de grado 4	Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

* Al reiniciar el tratamiento, reinícielo con la misma dosis o una dosis más baja según la evaluación del riesgo-beneficio. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria en 140 mg.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las modificaciones de la dosis recomendada para eventos de falla cardíaca o arritmias cardíacas se describen a continuación:

Eventos	Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Fallo cardíaco de grado 2	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
	Segunda	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
	Tercera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primera	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días†	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días†
	Segunda	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	
Fallo cardíaco de grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primera	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

† Evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Nuevas precauciones y advertencias

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria. Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios.

Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado. Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Se han reportado arritmias cardíacas graves y fatales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular, taquiarritmia ventricular y falla cardíaca, en particular en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe realizar una evaluación clínica adecuada del antecedente y de la función cardíaca antes de iniciar IMBRUVICA®. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considerar una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma, ECG), según se indique para los pacientes con problemas cardiovasculares. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA®.

La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jirovecii después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

Nuevas interacciones

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{máx} y AUC_{0-último}, por sus siglas en inglés) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada basado en el uso de inhibidores del CYP3A:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	• Voriconazol	140 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A • Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	---

- a. Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración).
- b. Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que en el concepto del Acta 12 de 2022 SEM numeral 3.1.9.6 se recomendó incluir:

En precauciones y advertencias:

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jiroveci después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

En reacciones adversas:

Infecciones criptocóccicas
Infecciones por Pneumocystis
Infecciones por Aspergillus

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto Versión 12 de Mayo 2022 y la información para prescribir Versión 12 de Mayo 2022 allegados mediante radicado No. 20221144363 al presente concepto.

**3.1.9.10 TETRALYSAL 150 MG CAPSULAS
TETRALYSAL® CAPSULAS 300 MG**

Expediente :201754 / 19924729
Radicado :20221144524 / 20221144519
Fecha :15/07/2022
Interesado : GALDERMA DE COLOMBIA S.A

Composición:

- Cada capsula contiene limeciclina equivalente a tetraciclina base 150 mg
- Cada capsula contiene limeciclina equivalente a tetraciclina base 300 mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tetralysal está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles a la tetraciclina, entre ellas:

- acné
- infecciones de oído, nariz y garganta
- exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- infección gastrointestinal
- infección de las vías urinarias
- uretritis no gonocócica
- tracoma
- fiebre producida por rickettsias
- infección de tejidos blandos

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra tetraciclina, o a alguno de los excipientes.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal manifiesta y en niños menores de 8 años. No debe administrarse tetralysal durante el embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión V02 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión V02 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

La dosis recomendada para el acné es de 300 mg / día. La duración habitual del tratamiento es de 12 semanas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis habitual recomendada para indicaciones distintas de acné en el adulto es de 600 mg / día, según prescripción médica.

Método de administración: Se debe tomar cantidad adecuada de líquido con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración del esófago.

Ancianos:

Al igual que con otras tetraciclinas, no se requiere un ajuste de dosis específico.

Población pediátrica:

No se recomienda en niños menores de 8 años. En niños mayores de 12 años se puede administrar la dosis para adultos.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra Tetraciclina, o a alguno de los excipientes.
 - Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal manifiesta
 - Está contraindicado el uso de Tetralysal® en niños menores de 8 años debido al riesgo de tinción dental permanente e hipoplasia del esmalte dental. No debe administrarse durante el embarazo y lactancia
 - No administrar constantemente con Retinoides orales
- Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Las Tetraciclinas en forma farmacéuticas sólidas pueden ocasionar irritación y ulceración esofágica. Para evitar esto se deben tomar el medicamento con líquidos adecuados (agua) con este medicamento.

Se debe tener precaución cuando se le administra Tetralysal® a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

- La sobredosis de Tetraciclinas puede causar hepatotoxicidad.
- Las altas dosis de Tetraciclinas pueden ser nefrotóxicas.
- Debido a los riesgos de fotosensibilidad, se recomienda evitar la exposición a la luz solar directa y luz ultravioleta durante el tratamiento, el mismo debe suspenderse si se presentan manifestaciones cutáneas eritematosas, Sin embargo, con la Limeciclina se han comunicado pocos casos.
- El uso de Tetraciclinas caducadas puede provocar acidosis tubular renal (síndrome de Pseudo-Fanconi) fácilmente reversible cuando se interrumpe el tratamiento.
- Se debe interrumpir el tratamiento con Tetralysal® si se desarrolla algún indicio de aumento de la presión intracraneal durante el tratamiento.
- El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro puede resultar en la aparición de organismos resistentes y sobreinfección.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Las cápsulas de Tetralysal® 150 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Las Tetraciclinas en general pueden provocar una exacerbación del lupus eritematoso sistémico.
- Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con Miastenia gravis, ya que pueden tener riesgo de empeoramiento de la enfermedad ya que puede provocar bloqueo neuromuscular débil.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las tetraciclinas son absorbidas de forma selectiva por los huesos y dientes en desarrollo y pueden provocar manchas en los dientes e hipoplasia del esmalte. Además, estos compuestos atraviesan rápidamente la barrera placentaria y se excretan en cierta cantidad a través de la leche materna, por consiguiente, no debe administrarse Tetralysal® a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia debido al riesgo de hipoplasia del esmalte o discromía dental en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema Corporal (MeDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocido	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos oculares	Desconocido	Deterioro visual*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Náuseas Dolor abdominal Diarrea
	Desconocido	Glositis, Enterocolitis Vómitos Epigastralgia (dolor en la parte superior gastrointestinal)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocido	Pirexia
Trastornos hepatobiliares	Desconocido	Ictericia Hepatitis
Trastorno del sistema inmunitario	Desconocido	Hipersensibilidad Urticaria Edema angioneurótico Reacción anafiláctica
Investigaciones de Laboratorio	Desconocido	Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina en sangre aumentada Bilirrubina elevada en sangre
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Cefalea
	Desconocido	Mareo Hipertensión intracraneal
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Desconocido	Erupción eritematosa Reacción de fotosensibilidad Prurito Síndrome de Stevens-Johnson
Desordenes psiquiátricos	Desconocido	Depresión Pesadillas

*Las manifestaciones de síntomas clínicos, incluidas las alteraciones visuales o el dolor de cabeza (cefalea), deben dar lugar a un posible diagnóstico de hipertensión intracraneal. Si se sospecha un aumento de la presión intracraneal durante el tratamiento con Limeciclina, la administración debe interrumpirse inmediatamente. Se ha notificado hipertensión intracraneal benigna con Tetraciclinas, con posibles síntomas como dolor de cabeza, vómitos, alteraciones visuales que incluyen visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida permanente de la visión.

Reacciones adversas generales a las tetraciclinas:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Puede producirse discromía dental y/o hipoplasia del esmalte si el producto se administra a niños menores de 8 años.
- Se han notificado casos de Anemia hemolítica, Eosinofilia y otros trastornos hematológicos con el tratamiento con Tetraciclina.
- Se ha notificado Hiperazotemia extrarrenal relacionada con un efecto anti-anabólico que puede intensificarse por la asociación con diuréticos con el tratamiento con tetraciclina.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Pancreatitis.
- Con las Tetraciclinas, se ha comunicado hipertensión intracraneal benigna y fontanelas protuberantes en bebés acompañado de posibles síntomas de cefalea, y deterioro visual que incluye visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida visual permanente.
- Con las Tetraciclinas en general se han comunicado que los siguientes efectos adversos se pueden producir tras el uso de Tetralysal®: Disfagia, Esofagitis, Ulceración Esofágica, Pancreatitis, cambio de color de los dientes, Hepatitis, Insuficiencia Hepática. Puede producirse Discromía dental o Hipoplasia del esmalte si se administra el producto a niños menores de 8 años.
- Como sucede con todos los antibióticos, la proliferación excesiva de organismos no sensibles puede provocar Candidiasis, Colitis Pseudomembranosa (proliferación excesiva de Clostridium difficile), Glositis, Estomatitis, Vaginitis o Enterocolitis estafilocócica.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Retinoides orales y vitamina A (por encima de 10000 UI / día): Riesgo de hipertensión intracraneal.
- La administración simultánea de preparaciones de hierro y antiácidos, hidróxidos/óxidos/sales de Magnesio y/o Aluminio, Calcio y Zinc, Carbón activado, Colestiramina, Quelatos de Bismuto y Sucralfato puede disminuir la absorción de ciclinas. Los medicamentos que aumentan el pH gástrico pueden reducir la absorción de Tetraciclinas. Los inductores enzimáticos como los Barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína pueden acelerar la descomposición de la Tetraciclina debido a la inducción enzimática en el hígado, disminuyendo así su vida media. En consecuencia, es necesario un intervalo mínimo de 2 horas (antes y después) entre los dos tratamientos.
- A diferencia de las Tetraciclinas anteriores, la absorción de Tetralysal® no es afectada de manera significativa por la ingesta de cantidades moderadas de leche.
- El efecto de los anticoagulantes orales tipo cumarina podría incrementarse, aumentando el riesgo de hemorragia.
- Los medicamentos bacteriostáticos, incluido Tetralysal®, pueden interferir con la acción bactericida de la Penicilina y los antibióticos betalactámicos. Por lo tanto, es aconsejable que los antibióticos de tipo Tetraciclina y la Penicilina no se combinen.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Interferencias en las pruebas de laboratorio: la Limeciclina podría provocar determinaciones de glucosa en orina falsas positivas. También podría interferir con las determinaciones fluorométricas de las catecolaminas en orina, lo que da como resultado un aumento falso de los valores (método de Hingerty).
- Debe evitarse el uso concomitante de diuréticos.
- Se ha informado que las Tetraciclinas y el Metoxiflurano, cuando se utilizan en combinación, provocan toxicidad renal mortal.
- Didanosina: La absorción digestiva de las ciclinas disminuye debido al aumento del pH gástrico (La Didanosina, en la composición de si comprimido cuenta con un antiácido).
- Se han notificado algunos efectos adversos cuando la Tetraciclina se usa en combinación con Litio; Específicamente, una combinación de Limeciclina con Litio puede causar un aumento en los niveles séricos de Litio.
- Aunque no se ha reportado formalmente para Tetralysal®, se han comunicado unos pocos casos de embarazo o sangrado intermenstrual atribuidos al uso concomitante de Tetraciclina u Oxitetraciclina con anticonceptivos orales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de inserto e información para prescribir Versión V02 allegados mediante radicado inicial, como solicita el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

La dosis recomendada para el acné es de 300 mg / día. La duración habitual del tratamiento es de 12 semanas.

La dosis habitual recomendada para indicaciones distintas de acné en el adulto es de 600 mg / día, según prescripción médica.

Método de administración: Se debe tomar cantidad adecuada de líquido con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración del esófago.

Ancianos:

Al igual que con otras tetraciclinas, no se requiere un ajuste de dosis específico.

Población pediátrica:

No se recomienda en niños menores de 8 años. En niños mayores de 12 años se puede administrar la dosis para adultos.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otra Tetraciclina, o a alguno de los excipientes.
- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal manifiesta
- Está contraindicado el uso de Tetralysal® en niños menores de 8 años debido al riesgo de tinción dental permanente e hipoplasia del esmalte dental. No debe administrarse durante el embarazo y lactancia
- No administrar constantemente con Retinoides orales

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Las Tetraciclinas en forma farmacéuticas sólidas pueden ocasionar irritación y ulceración esofágica. Para evitar esto se deben tomar el medicamento con líquidos adecuados (agua) con este medicamento.

Se debe tener precaución cuando se le administra Tetralysal® a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

- La sobredosis de Tetraciclinas puede causar hepatotoxicidad.
- Las altas dosis de Tetraciclinas pueden ser nefrotóxicas.
- Debido a los riesgos de fotosensibilidad, se recomienda evitar la exposición a la luz solar directa y luz ultravioleta durante el tratamiento, el mismo debe suspenderse si se presentan manifestaciones cutáneas eritematosas, Sin embargo, con la Limeciclina se han comunicado pocos casos.
- El uso de Tetraciclinas caducadas puede provocar acidosis tubular renal (síndrome de Pseudo-Fanconi) fácilmente reversible cuando se interrumpe el tratamiento.
- Se debe interrumpir el tratamiento con Tetralysal® si se desarrolla algún indicio de aumento de la presión intracraneal durante el tratamiento.
- El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro puede resultar en la aparición de organismos resistentes y sobreinfección.
- Las cápsulas de Tetralysal® 150 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Las Tetraciclinas en general pueden provocar una exacerbación del lupus eritematoso sistémico.
- Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con Miastenia gravis, ya que pueden tener riesgo de empeoramiento de la enfermedad ya que puede provocar bloqueo neuromuscular débil.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las tetraciclinas son absorbidas de forma selectiva por los huesos y dientes en desarrollo y pueden provocar manchas en los dientes e hipoplasia del esmalte. Además, estos compuestos atraviesan rápidamente la barrera placentaria y se

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



excretan en cierta cantidad a través de la leche materna, por consiguiente, no debe administrarse Tetralysal® a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia debido al riesgo de hipoplasia del esmalte o discromía dental en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Sistema Corporal (MeDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al fármaco
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Desconocido	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos oculares	Desconocido	Deterioro visual*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Náuseas Dolor abdominal Diarrea
	Desconocido	Glositis, Enterocolitis Vómitos Epigastralgia (dolor en la parte superior gastrointestinal)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocido	Pirexia
Trastornos hepatobiliares	Desconocido	Ictericia Hepatitis
Trastorno del sistema inmunitario	Desconocido	Hipersensibilidad Urticaria Edema angioneurótico Reacción anafiláctica
Investigaciones de Laboratorio	Desconocido	Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina en sangre aumentada Bilirrubina elevada en sangre
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Cefalea
	Desconocido	Mareo Hipertensión intracraneal
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Desconocido	Erupción eritematosa Reacción de fotosensibilidad Prurito Síndrome de Stevens-Johnson
Desordenes psiquiátricos	Desconocido	Depresión Pesadillas

***Las manifestaciones de síntomas clínicos, incluidas las alteraciones visuales o el dolor de cabeza (cefalea), deben dar lugar a un posible diagnóstico de hipertensión**

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intracraneal. Si se sospecha un aumento de la presión intracraneal durante el tratamiento con Limeciclina, la administración debe interrumpirse inmediatamente. Se ha notificado hipertensión intracraneal benigna con Tetraciclinas, con posibles síntomas como dolor de cabeza, vómitos, alteraciones visuales que incluyen visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida permanente de la visión.

Reacciones adversas generales a las tetraciclinas:

- Puede producirse discromía dental y/o hipoplasia del esmalte si el producto se administra a niños menores de 8 años.
- Se han notificado casos de Anemia hemolítica, Eosinofilia y otros trastornos hematológicos con el tratamiento con Tetraciclina.
- Se ha notificado Hiperazotemia extrarrenal relacionada con un efecto anti-anabólico que puede intensificarse por la asociación con diuréticos con el tratamiento con tetraciclina.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Pancreatitis.
- Con las Tetraciclinas, se ha comunicado hipertensión intracraneal benigna y fontanelas protuberantes en bebés acompañado de posibles síntomas de cefalea, y deterioro visual que incluye visión borrosa, escotoma, diplopía o pérdida visual permanente.
- Con las Tetraciclinas en general se han comunicado que los siguientes efectos adversos se pueden producir tras el uso de Tetralysal®: Disfagia, Esofagitis, Ulceración Esofágica, Pancreatitis, cambio de color de los dientes, Hepatitis, Insuficiencia Hepática. Puede producirse Discromía dental o Hipoplasia del esmalte si se administra el producto a niños menores de 8 años.
- Como sucede con todos los antibióticos, la proliferación excesiva de organismos no sensibles puede provocar Candidiasis, Colitis Pseudomembranosa (proliferación excesiva de Clostridium difficile), Glositis, Estomatitis, Vaginitis o Enterocolitis estafilocócica.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Retinoides orales y vitamina A (por encima de 10000 UI / día): Riesgo de hipertensión intracraneal.
- La administración simultánea de preparaciones de hierro y antiácidos, hidróxidos/óxidos/sales de Magnesio y/o Aluminio, Calcio y Zinc, Carbón activado, Colestiramina, Quelatos de Bismuto y Sucralfato puede disminuir la absorción de ciclinas. Los medicamentos que aumentan el pH gástrico pueden reducir la absorción de Tetraciclinas. Los inductores enzimáticos como los Barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína pueden acelerar la descomposición de la Tetraciclina debido a la inducción enzimática en el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- hígado, disminuyendo así su vida media. En consecuencia, es necesario un intervalo mínimo de 2 horas (antes y después) entre los dos tratamientos.
- A diferencia de las Tetraciclinas anteriores, la absorción de Tetralysal® no es afectada de manera significativa por la ingesta de cantidades moderadas de leche.
 - El efecto de los anticoagulantes orales tipo cumarina podría incrementarse, aumentando el riesgo de hemorragia.
 - Los medicamentos bacteriostáticos, incluido Tetralysal®, pueden interferir con la acción bactericida de la Penicilina y los antibióticos betalactámicos. Por lo tanto, es aconsejable que los antibióticos de tipo Tetraciclina y la Penicilina no se combinen.
 - Interferencias en las pruebas de laboratorio: la Limeciclina podría provocar determinaciones de glucosa en orina falsas positivas. También podría interferir con las determinaciones fluorométricas de las catecolaminas en orina, lo que da como resultado un aumento falso de los valores (método de Hingerty).
 - Debe evitarse el uso concomitante de diuréticos.
 - Se ha informado que las Tetraciclinas y el Metoxiflurano, cuando se utilizan en combinación, provocan toxicidad renal mortal.
 - Didanosina: La absorción digestiva de las ciclinas disminuye debido al aumento del pH gástrico (La Didanosina, en la composición de si comprimido cuenta con un antiácido).
 - Se han notificado algunos efectos adversos cuando la Tetraciclina se usa en combinación con Litio; Específicamente, una combinación de Limeciclina con Litio puede causar un aumento en los niveles séricos de Litio.
 - Aunque no se ha reportado formalmente para Tetralysal®, se han comunicado unos pocos casos de embarazo o sangrado intermenstrual atribuidos al uso concomitante de Tetraciclina u Oxitetraciclina con anticonceptivos orales.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión V02 y la información para prescribir Versión V02 allegados mediante radicado inicial.

Frente a las modificaciones de calidad, el interesado debe realizar el trámite correspondiente de modificación de registro sanitario frente a calidad con el grupo pertinente.

**3.1.9.11 AMOXAL 250 MG POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL
AMOXAL 500 mg CÁPSULAS**

Expediente :209874 / 22606
Radicado :20221145234 / 20221145228
Fecha :15/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

- Cada 100 ml de polvo para reconstituir contiene amoxicilina trihidrato 5,74 g equivalente a amoxicilina base 5g

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral
Cápsula dura

Indicaciones:

Se debe usar amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad. amoxal es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como: infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media. infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea. infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal. otras infecciones incluyendo borreliosis (borrelia burgdorferi) (enfermedad de lyme). infecciones cutáneas y de las partes blandas. infecciones biliares. infecciones en los huesos. infecciones pélvicas. gonorrea (cepas no productoras de penicilinas).septicemia.endocarditis.meningitis.peritonitis.abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).erradicación de las cepas de helicobacter pylori en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico. profilaxis de endocarditis: la formulación amoxal puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Contraindicaciones:

La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar la terapia con amoxal, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (que incluyen reacciones adversas anafilactoides y cutáneas severas) en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



alérgica, se debe discontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina. En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en inr) en pacientes que reciben amoxal y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

La suspensión pediátrica amoxal contiene benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos.

Las suspensiones amoxal pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Las suspensiones amoxal pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

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

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

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto Versión GDS32/ IPI14 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir Versión GDS32/ IPI14 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Dosis y administración

Forma Farmacéutica: Cápsula y polvo para reconstituir a suspensión oral

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicilínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- Adultos y niños de más de 40 kg

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas.

La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo, claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg

20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

- Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa (véase Pacientes con insuficiencia renal).

- Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis: véase la siguiente tabla.

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Profilaxis de endocarditis: Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de endocarditis: Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con AMOXAL, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (que incluyen reacciones adversas anafilactoides y cutáneas severas) en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Los síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a AMOXAL (véase Efectos Adversos). Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar AMOXAL e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben AMOXAL y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal (véase Dosis y Administración).

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina (véase Sobredosis).

La Suspensión Pediátrica AMOXAL contiene benzoato de sodio. Puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de piel y ojos) en recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Las suspensiones AMOXAL pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS ADVERSOS

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: - Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de los efectos colaterales que se listan a continuación no son exclusivos de AMOXAL, ya que pueden presentarse con el uso de otras penicilinas.

A menos que se indique otra cosa, la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos (EA's) se ha derivado de más de 30 años de comunicaciones posteriores a la comercialización.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Leucopenia reversible (con inclusión de neutropenia severa o agranulocitosis), trombocitopenia reversible y anemia hemolítica. Prolongación del tiempo de sangrado y del tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Como ocurre con otros antibióticos, reacciones alérgicas severas, con inclusión de edema angioneurótico, anafilaxia (véase Advertencias y Precauciones), enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad.

Si se comunica alguna reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento. (véase además Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Hipercinesia, mareos, meningitis aséptica, convulsiones. Es posible que se presenten convulsiones en los pacientes con función renal deteriorada o en aquellos que reciben dosis elevadas.

Trastornos cardíacos

Muy raros: Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones).

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Candidiasis mucocutánea.

Trastornos gastrointestinales

#Comunes: Diarrea y náuseas.

#No común: Vómito.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy raro: Colitis asociada con antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra.

Pigmentación dental superficial comunicada en niños. Es posible que una buena higiene bucal ayude a evitar una pigmentación dental, ya que generalmente puede retirarse con el cepillado (sólo para las formulaciones en suspensión)

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Hepatitis e ictericia colestásica. Aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambas.

Aún no es clara la importancia que tiene el hecho de que se presente un aumento en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

#Común: Exantema.

#No comunes: Urticaria y prurito.

Muy raros: Reacciones cutáneas como eritema multiforme, Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis bulosa y Exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés), y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). (Véase también Trastornos del sistema inmunitario).

Trastornos renales y de las vías urinarias

Muy raros: Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

La incidencia de ocurrencia de estos EAs se derivó a partir de estudios clínicos que incluyeron un total aproximado de 6,000 pacientes adultos y pediátricos que tomaron amoxicilina.

Nuevas interacciones

El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con AMOXAL puede ocasionar un aumento y una prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina.

Durante el tratamiento con amoxicilina, es posible que la administración concurrente de alopurinol aumente la probabilidad de que se presenten reacciones alérgicas en la piel.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda el empleo de métodos enzimáticos de glucosa oxidasa, al realizar pruebas para determinar la presencia de glucosa en la orina durante el tratamiento con AMOXAL. Debido a las elevadas concentraciones urinarias de amoxicilina, es común que con los métodos químicos haya lecturas positivas falsas.

Al igual que otros antibióticos, AMOXAL es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de AMOXAL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir Versión GDS32/ IPI14 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado inicial, solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación

Dosis y administración

Forma Farmacéutica: Cápsula y polvo para reconstituir a suspensión oral

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicilínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- **Adultos y niños de más de 40 kg**

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas.

La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo, claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- **Niños de menos de 40 Kg**

20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

- **Ancianos**

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa (véase Pacientes con insuficiencia renal).

- **Pacientes con insuficiencia renal**

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis: véase la siguiente tabla.

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de endocarditis: Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Profilaxis de endocarditis: Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con AMOXAL, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (que incluyen reacciones adversas anafilactoides y cutáneas severas) en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Los síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a AMOXAL (véase Efectos Adversos). Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar AMOXAL e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben AMOXAL y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal (véase Dosis y Administración).

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina (véase Sobredosis).

La Suspensión Pediátrica AMOXAL contiene benzoato de sodio. Puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de piel y ojos) en recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Las suspensiones AMOXAL pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas

EFFECTOS ADVERSOS

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos:

- Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$).

La mayoría de los efectos colaterales que se listan a continuación no son exclusivos de AMOXAL, ya que pueden presentarse con el uso de otras penicilinas.

A menos que se indique otra cosa, la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos (EA's) se ha derivado de más de 30 años de comunicaciones posteriores a la comercialización.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Leucopenia reversible (con inclusión de neutropenia severa o agranulocitosis), trombocitopenia reversible y anemia hemolítica. Prolongación del tiempo de sangrado y del tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Como ocurre con otros antibióticos, reacciones alérgicas severas, con inclusión de edema angioneurótico, anafilaxia (véase Advertencias y Precauciones), enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se comunica alguna reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento. (véase además Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Hipercinesia, mareos, meningitis aséptica, convulsiones. Es posible que se presenten convulsiones en los pacientes con función renal deteriorada o en aquellos que reciben dosis elevadas.

Trastornos cardíacos

Muy raros: Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones).

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Candidiasis mucocutánea.

Trastornos gastrointestinales

#Comunes: Diarrea y náuseas.

#No común: Vómito.

Muy raro: Colitis asociada con antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra.

Pigmentación dental superficial comunicada en niños. Es posible que una buena higiene bucal ayude a evitar una pigmentación dental, ya que generalmente puede retirarse con el cepillado (sólo para las formulaciones en suspensión)

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Hepatitis e ictericia colestásica. Aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambas.

Aún no es clara la importancia que tiene el hecho de que se presente un aumento en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

#Común: Exantema.

#No comunes: Urticaria y prurito.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy raros: Reacciones cutáneas como eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis bulosa y Exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés), y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). (Véase también Trastornos del sistema inmunitario).

Trastornos renales y de las vías urinarias

Muy raros: Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

La incidencia de ocurrencia de estos EAs se derivó a partir de estudios clínicos que incluyeron un total aproximado de 6,000 pacientes adultos y pediátricos que tomaron amoxicilina.

Nuevas interacciones

El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con AMOXAL puede ocasionar un aumento y una prolongación de los niveles sanguíneos de amoxicilina.

Durante el tratamiento con amoxicilina, es posible que la administración concurrente de alopurinol aumente la probabilidad de que se presenten reacciones alérgicas en la piel.

Se recomienda el empleo de métodos enzimáticos de glucosa oxidasa, al realizar pruebas para determinar la presencia de glucosa en la orina durante el tratamiento con AMOXAL. Debido a las elevadas concentraciones urinarias de amoxicilina, es común que con los métodos químicos haya lecturas positivas falsas.

Al igual que otros antibióticos, AMOXAL es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de AMOXAL.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS32/ IPI14 de 10 de febrero de 2022 y la información para prescribir Versión GDS32/ IPI14 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado inicial.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala encuentra que el interesado modifica la redacción de las indicaciones haciéndolas más precisas, para lo cual debe surtir el trámite correspondiente para modificación de indicaciones.

3.1.9.12 SEROXAT® 20 MG TABLETAS

Expediente :218588
Radicado :20221144907
Fecha :15/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene paroxetina clorhidrato hemihidrato (equivalente a paroxetina base) 20 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Adultos

trastorno depresivo mayor: seroxat está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (mdd por sus siglas en inglés).

los resultados de estudios en los cuales los pacientes recibieron tratamiento con seroxat hasta por un año indican que seroxat es eficaz para la prevención de la recaída y también la recurrencia de los síntomas depresivos.

trastornos de ansiedad: tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del trastorno obsesivo compulsivo (toc).

tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

tratamiento del trastorno de ansiedad social/fobia social.

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del trastorno de ansiedad generalizada.

tratamiento del trastorno de estrés postraumático.

niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

todas las indicaciones:

el uso de seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipersensibilidad conocida a la paroxetina y sus excipientes
seroxat no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (mao) (incluida linezolid, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la mao y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) ni dentro de los 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la mao. de igual manera, el tratamiento con inhibidores de la mao no debe instaurarse dentro de los 14 días después del cese de la terapia con seroxat®. seroxat no debe usarse en combinación con tioridazina porque, igual que con otros fármacos que inhiben la enzima hepática cyp450 2d6, la paroxetina puede elevar las concentraciones plasmáticas de la tioridazina. la administración de tioridazina sola puede producir prolongación del intervalo qtc con arritmia ventricular grave asociada, tal como taquiarritmia helicoidal (torsades de pointes) y muerte súbita. seroxat® no debe emplearse en combinación con pimozida

nuevas advertencias y precauciones:

niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)
el uso de seroxat no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

el tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de experimentar pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (tdm) y otros trastornos psiquiátricos. en los estudios clínicos de seroxat en niños y adolescentes, en pacientes tratados con seroxat se observaron más eventos adversos relacionados con un comportamiento suicida (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositiva e ira) en comparación con los tratados con placebo. no hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes acerca del crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

empeoramiento clínico y riesgo de suicidio en adultos
los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen tdm, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con seroxat. en un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. no se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a 64 años de edad y ≥65 años de edad). en los adultos con tdm (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. estos datos sobre tdm sugieren acerca de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

los pacientes con depresión pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideación y conductas suicidas (comportamiento suicida) estén tomando o no medicaciones antidepresivas. este riesgo persiste hasta que hay una remisión significativa. es una experiencia clínica general con todas las terapias antidepresivas que el riesgo de suicidio podría aumentar en las etapas iniciales del restablecimiento. otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe seroxat pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de conducta suicida y, además, estas afecciones también pueden ser comórbidas con el tdm. además, los pacientes con historia de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y los pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio. se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y comportamiento suicida durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

los pacientes (y las personas que los atienden) deben ser alertados en cuanto a la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento de su estado (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida o pensamientos de autoinfligirse daños, y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas. es preciso reconocer que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, podría estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia con el fármaco (ver más adelante acatisia y manía y trastorno bipolar; reacciones adversas).

se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, con inclusión de una posible discontinuación de la medicación, en los pacientes que experimenten empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, bruscos en cuanto a iniciación o si no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

embarazo y lactancia (ver sección "embarazo y lactancia").

embarazo y lactancia

fertilidad:

algunos estudios clínicos muestran que los isrss (incluyendo seroxat) afectan la calidad del espermatozoides. este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. cambios en la calidad del espermatozoides afectan la fertilidad en algunos hombres.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embarazo:

los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

estudios epidemiológicos sobre el desenlace clínico de embarazos en los que se ha dado seguimiento a la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre del embarazo, han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos septales ventriculares y auriculares), asociados con el uso de paroxetina. los datos sugieren que el riesgo de tener un lactante con algún defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 lactantes en la población general.

el médico tratante necesitará valorar la opción de tratamiento alternativo en mujeres que están embarazadas o están planeando quedar embarazadas, y deberán prescribir seroxat solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. si se toma la decisión de suspender el tratamiento con seroxat en una mujer embarazada, el médico tratante deberá consultar la sección de posología y administración - discontinuación de seroxat y advertencias y precauciones - síntomas observados al discontinuar el tratamiento con seroxat en adultos.

ha habido reportes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina o a otros isrs, aunque no se ha establecido una relación causal con la terapia con el fármaco.

los neonatos deben ser observados si el uso materno de seroxat continúa en las etapas finales del embarazo, porque han habido reportes de complicaciones de neonatos expuestos a seroxat o a otros isrs a fines del tercer trimestre del embarazo. sin embargo, no se ha confirmado una asociación causal con la terapia del fármaco. entre los hallazgos clínicos reportados han figurado los siguientes: sufrimiento respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas relacionados con la alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertensión, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. en algunos casos los síntomas reportados fueron descritos como síntomas de la discontinuación en los neonatos. en una mayoría de los casos, se reportó que las complicaciones surgieron ya fuese inmediatamente o poco tiempo (< 24 horas) después del parto.

estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de isrs (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente en el embarazo tardío, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (hprpn). el incremento en el riesgo entre infantes nacidos de mujeres que utilizaron isrs en el embarazo tardío, se comunicó de cuatro a cinco veces más alto que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 por cada 1000 embarazos).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lactancia:

pequeñas cantidades de paroxetina son excretadas en la leche materna. en los estudios publicados, las concentraciones séricas en los lactantes amamantados al pecho fueron no detectables (< 2 nanogramo/ml) o muy bajas (< 4 nanogramo/ml). no se observaron signos de efectos del fármaco en estos lactantes. sin embargo, seroxat no debería usarse durante la lactancia a menos que los beneficios previstos para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

acatisia

en raras ocasiones, el uso de seroxat u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y generalmente está asociada con sufrimiento subjetivo. ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento.

síndrome serotoninérgico/síndrome neuroléptico maligno

en raras ocasiones, en asociación con el tratamiento con seroxat puede presentarse desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando este tratamiento se administre en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con seroxat debe discontinuarse si se presentan esos eventos (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y estado de coma) y debe instaurarse tratamiento sintomático de apoyo. seroxat no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como l-triptófano, oxitriptano) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico.

precaución-uso con fármacos serotoninérgicos (ver sección "interacciones")

manía y trastorno bipolar

un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. generalmente se cree (aunque no se ha establecido en los estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maniaco en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deberían ser seleccionados adecuadamente para determinar si se encuentran en riesgo de trastorno bipolar; esa selección debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. debe destacarse que seroxat no está aprobado para uso en el tratamiento de la depresión bipolar. igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tamoxifeno

algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva /mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con seroxat, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima cyp2d6 (ver interacciones). este riesgo podría aumentar de manera proporcional con una mayor duración de la coadministración. cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima cyp2d6.

fractura de huesos

estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ssri, han reportado que existe una asociación con fracturas. el riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. en el cuidado de los pacientes tratados con seroxat, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

inhibidores de la monoaminoxidasa

el tratamiento con seroxat debe iniciarse con cautela por lo menos 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la mao y la dosis de seroxat debe aumentarse gradualmente hasta que se obtenga la respuesta óptima.

pacientes con deterioro renal/hepático

se recomienda proceder con precaución en los pacientes con deterioro renal severo o en aquellos con deterioro hepático.

epilepsia

igual que con otros antidepresivos, seroxat debe usarse con precaución en los pacientes con epilepsia.

convulsiones

en general, la frecuencia de convulsiones en los pacientes tratados con seroxat es menor a 0.1%. seroxat debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

glaucoma

igual que con otros isrs, seroxat puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

terapia electroconvulsiva (tec)

hay poca experiencia clínica con la administración concurrente de seroxat y tec. sin embargo, en raras ocasiones ha habido reportes de prolongación de las convulsiones inducidas por la tec y/o de convulsiones secundarias en pacientes bajo tratamiento con isrs.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hiponatremia

en raras ocasiones se ha reportado hiponatremia, predominantemente en los ancianos. la hiponatremia generalmente revierte con la discontinuación de la paroxetina.

hemorragia

después del tratamiento con seroxat se han reportado casos de sangrado de la piel y las membranas mucosas (incluyendo sangrado gastrointestinal y ginecológico). por lo tanto, seroxat debería usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con fármacos que tengan un riesgo más alto de sangrado, y en los pacientes con una tendencia conocida a sangrar o en aquellos con afecciones predisponentes.

afecciones cardiacas

en los pacientes con afecciones cardiacas se deben observar las precauciones habituales.

síntomas observados al discontinuar el tratamiento con seroxat en adultos:

en los estudios clínicos en adultos, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con seroxat en comparación con 20% de los tratados con placebo. el surgimiento de síntomas de discontinuación no significa lo mismo que si el fármaco fuese adictivo o productor de dependencia como sucedería con una sustancia de abuso.

se han reportado mareos, trastornos sensoriales (tales como parestesia, sensaciones de sacudida eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea. generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero en muy raras ocasiones ha habido reportes de esos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. ordinariamente, estos síntomas son autolimitados y en condiciones normales remiten antes de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de dos a tres meses o más). por lo tanto, se recomienda que al discontinuar el tratamiento la dosis de seroxat sea reducida gradualmente durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

disfunción sexual

los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del isrs/irsn.

síntomas observados al discontinuar el tratamiento con seroxat en niños y adolescentes:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en los estudios clínicos en niños y adolescentes, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 32% de los pacientes tratados con seroxat en comparación con 24% de los tratados con placebo. los eventos que se reportaron con la discontinuación de seroxat con una frecuencia de por lo menos 2% de los pacientes y que se presentaron con una frecuencia de por lo menos el doble de la del placebo fueron: inestabilidad emocional (la cual comprendió ideación suicida, intento de suicidio, alteraciones del estado de ánimo y tendencia al llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

seroxat líquido

seroxat líquido contiene el agente colorante amarillo crepúsculo fcf (fd&c amarillo no. 6), un colorante azoico que puede causar reacciones alérgicas.

seroxat líquido contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (parabenos), los cuales se sabe que causan urticaria, reacciones de tipo retardado como dermatitis de contacto y raramente, reacciones de hipersensibilidad inmediata con broncoespasmo.

en aquellos pacientes que reciben seroxat líquido, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían verse influenciadas por el ph gástrico. los datos in vitro han demostrado la necesidad de un ambiente ácido para la liberación del fármaco activo a partir de la formulación líquida, por lo cual es posible que se reduzca la absorción en aquellos pacientes que exhiben un ph gástrico alto. por lo tanto, se recomienda proceder con precaución debido a que, en ciertas situaciones, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían aumentar (p.ej., después de la discontinuación de algún inhibidor de la bomba de protones o algún antagonista del receptor h2 de la histamina) o disminuir (p.ej., en pacientes con un ph gástrico alto que cambian su terapia con tabletas por un tratamiento con la formulación líquida).

pacientes que requieren ánimo vigilante (ver sección: "efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria")

efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

la experiencia clínica ha demostrado que el tratamiento con seroxat no está asociado con deterioro de la función cognoscitiva o psicomotora. sin embargo, igual que con todos los fármacos psicoactivos, los pacientes deben ser advertidos acerca de su capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

aunque seroxat no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de paroxetina y alcohol.

no ingerir bebidas alcohólicas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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
- Inserto Versión GDS48/ IPI33 de 08 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221144907
- Información para prescribir versión GDS48/ IPI33 de 08 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221144907

Nueva dosificación

Posología y Administración

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas y suspensión

Adultos

Para administración oral.

Se recomienda que SEROXAT se administre una vez al día, por la mañana, con alimentos.

Tabletas: Las tabletas deben deglutirse, en vez de masticarse. Las tabletas de 20 mg y 30 mg tienen ranuras que permiten partir las tabletas por la mitad para obtener dosis de 10 mg y 15 mg, respectivamente, si se requieren.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario después de dos a tres semanas de la iniciación del tratamiento y posteriormente como se considere clínicamente apropiado. Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurar que estén libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses para la depresión e incluso podría ser mayor para el TOC y el trastorno de pánico. Igual que con muchas medicaciones psicoactivas, se debe evitar la discontinuación brusca (ver Reacciones Adversas).

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. En algunos pacientes podría ser necesario aumentar la dosis. Esto debe hacerse gradualmente, en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno Obsesivo Compulsivo:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento debe iniciarse con 20 mg al día y la dosis puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg. Algunos pacientes se beneficiarán con el incremento de la dosis hasta un máximo de 60 mg al día.

Trastorno de Pánico:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con 10 mg al día y la dosis debe aumentarse semanalmente, en incrementos de 10 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes podrían beneficiarse al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg al día. Como generalmente se reconoce, hay potencial de empeoramiento de la sintomatología del pánico durante el tratamiento inicial del trastorno de pánico; por lo tanto, se recomienda una dosis inicial baja.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día. Los cambios de dosis deben tener lugar a intervalos de por lo menos 1 semana de acuerdo a la respuesta del paciente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno de Estrés Postraumático:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Información General

Descontinuación de seroxat

Igual que con otras medicaciones psicoactivas, la descontinuación brusca generalmente debería evitarse (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). El régimen con una fase de descontinuación gradual utilizado en estudios clínicos recientes comprendió un decremento de la dosis diaria, de 10 mg/día a intervalos semanales.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se llegó a una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron bajo tratamiento con esta dosis durante una semana antes que el tratamiento fuera discontinuado. Si se presentan síntomas intolerables después de un decremento de la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces podría considerarse la reinstauración de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, el médico podría seguir reduciendo la dosis, pero de una manera más gradual.

Otras poblaciones:

Ancianos:

Los sujetos ancianos presentan concentraciones plasmáticas de paroxetina más altas, pero el rango de concentraciones se superpone a las observadas en sujetos más jóvenes.

El tratamiento debe comenzar con la dosis inicial para adultos y puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 40 mg diarios, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de SEROXAT no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver Indicaciones, Advertencias y Precauciones).

Pacientes con deterioro renal/hepático:

En los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina de < 30 mL/min) o en aquellos con deterioro hepático se presentan concentraciones plasmáticas más altas de paroxetina. La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los incrementos de la dosis, si se requieren, deben estar restringidos al extremo inferior del intervalo.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y sus excipientes.

SEROXAT no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (incluida linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) ni dentro de los 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO. De igual manera, el tratamiento con inhibidores de la MAO no debe instaurarse dentro de los 14 días después del cese de la terapia con SEROXAT.

SEROXAT no debe usarse en pacientes que reciben medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT y que también son metabolizados por CYP450 2D6, como tioridazina o pimozida.

Nuevas precauciones o advertencias

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de SEROXAT no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de experimentar pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios clínicos de SEROXAT en niños y adolescentes, en pacientes tratados con SEROXAT se observaron más eventos adversos relacionados con un comportamiento suicida (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositiva e ira) en comparación con los tratados con placebo (ver Reacciones Adversas). No hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes acerca del crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Los pacientes con depresión pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideación y conductas suicidas (comportamiento suicida) estén tomando o no medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que hay una remisión significativa. Es una experiencia clínica general con todas las terapias antidepresivas que el riesgo de suicidio podría aumentar en las etapas iniciales del restablecimiento. Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe SEROXAT pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de conducta suicida y, además, estas afecciones también pueden ser comórbidas con el TDM. Además, los pacientes con historia de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y los pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



síntomas) y comportamiento suicida durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Los pacientes (y las personas que los atienden) deben ser alertados en cuanto a la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento de su estado (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida o pensamientos de autoinfligirse daños, y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas. Es preciso reconocer que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, podría estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia con el fármaco (ver más adelante Acatisia y Manía y Trastorno Bipolar; Reacciones Adversas).

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, con inclusión de una posible discontinuación de la medicación, en los pacientes que experimenten empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, bruscos en cuanto a iniciación o si no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Embarazo y lactancia (Ver sección “Embarazo y Lactancia”).

embarazo y lactancia

Fertilidad:

Algunos estudios clínicos muestran que los isrs (incluyendo seroxat) afectan la calidad del esperma. este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. cambios en la calidad del esperma afectan la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo:

Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

Estudios epidemiológicos sobre el desenlace clínico de embarazos en los que se ha dado seguimiento a la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre del embarazo, han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos septales ventriculares y auriculares), asociados con el uso de paroxetina. los datos sugieren que el riesgo de tener un lactante con algún defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 lactantes en la población general.

El médico tratante necesitará valorar la opción de tratamiento alternativo en mujeres que están embarazadas o están planeando quedar embarazadas, y deberán prescribir seroxat solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. si se toma la decisión de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suspender el tratamiento con seroxat en una mujer embarazada, el médico tratante deberá consultar la sección de posología y administración - discontinuación de seroxat y advertencias y precauciones - síntomas observados al discontinuar el tratamiento con seroxat en adultos.

Ha habido reportes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina o a otros isrs, aunque no se ha establecido una relación causal con la terapia con el fármaco.

Los datos observacionales han proporcionado evidencia de un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a los ISRS un mes antes del nacimiento.

Los neonatos deben ser observados si el uso materno de seroxat continúa en las etapas finales del embarazo, porque han habido reportes de complicaciones de neonatos expuestos a seroxat o a otros isrs a fines del tercer trimestre del embarazo. sin embargo, no se ha confirmado una asociación causal con la terapia del fármaco. entre los hallazgos clínicos reportados han figurado los siguientes: sufrimiento respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas relacionados con la alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertoniá, hipotoniá, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. en algunos casos los síntomas reportados fueron descritos como síntomas de la discontinuación en los neonatos. en una mayoría de los casos, se reportó que las complicaciones surgieron ya fuese inmediatamente o poco tiempo (< 24 horas) después del parto.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de isrss (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente en el embarazo tardío, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (hpprn). el incremento en el riesgo entre infantes nacidos de mujeres que utilizaron isrss en el embarazo tardío, se comunicó de cuatro a cinco veces más alto que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 por cada 1000 embarazos).

Lactancia:

Pequeñas cantidades de paroxetina son excretadas en la leche materna. en los estudios publicados, las concentraciones séricas en los lactantes amamantados al pecho fueron no detectables (< 2 nanogramo/ml) o muy bajas (< 4 nanogramo/ml). no se observaron signos de efectos del fármaco en estos lactantes. sin embargo, seroxat no debería usarse durante la lactancia a menos que los beneficios previstos para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

Acatisia

En raras ocasiones, el uso de SEROXAT u otros inhibidores selectivos de la recaptación de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



serotonina ISRS ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y generalmente está asociada con sufrimiento subjetivo. Ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento. Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones, en asociación con el tratamiento con SEROXAT puede presentarse desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando este tratamiento se administre en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con SEROXAT debe discontinuarse si se presentan esos eventos (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y estado de coma) y debe instaurarse tratamiento sintomático de apoyo. SEROXAT no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptano) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico.

Precaución-Uso con fármacos serotoninérgicos (Ver sección “Interacciones”)

Manía y Trastorno Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en los estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deberían ser seleccionados adecuadamente para determinar si se encuentran en riesgo de trastorno bipolar; esa selección debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe destacarse que SEROXAT no está aprobado para uso en el tratamiento de la depresión bipolar. Igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva /mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con SEROXAT, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (ver Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con una mayor duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ISRS, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con SEROXAT, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

El tratamiento con SEROXAT debe iniciarse con cautela por lo menos 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO y la dosis de SEROXAT debe aumentarse gradualmente hasta que se obtenga la respuesta óptima.

Pacientes con deterioro renal/hepático

Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con deterioro renal severo o en aquellos con deterioro hepático (ver Posología y Administración).

Epilepsia

Igual que con otros antidepresivos, SEROXAT debe usarse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la frecuencia de convulsiones en los pacientes tratados con SEROXAT es menor a 0.1%. SEROXAT debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Glaucoma

Igual que con otros ISRS, SEROXAT puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Hay poca experiencia clínica con la administración concurrente de SEROXAT y TEC. Sin embargo, en raras ocasiones ha habido reportes de prolongación de las convulsiones inducidas por la TEC y/o de convulsiones secundarias en pacientes bajo tratamiento con ISRS.

Hiponatremia

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En raras ocasiones se ha reportado hiponatremia, predominantemente en los ancianos. La hiponatremia generalmente revierte con la discontinuación de la paroxetina.

Hemorragia

Después del tratamiento con SEROXAT se han reportado casos de sangrado de la piel y las membranas mucosas (incluyendo sangrado gastrointestinal y ginecológico). Por lo tanto, SEROXAT debería usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con fármacos que tengan un riesgo más alto de sangrado, y en los pacientes con una tendencia conocida a sangrar o en aquellos con afecciones predisponentes (ver Reacciones Adversas). Los ISRS pueden aumentar el riesgo de hemorragia postparto (ver Embarazo y Lactancia).

Afecciones Cardíacas

En los pacientes con afecciones cardíacas se deben observar las precauciones habituales.

Prolongación del intervalo QT

Se han informado casos de prolongación del intervalo QT, aunque no se ha establecido la causalidad con SEROXAT.

SEROXAT debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT, o aquellos con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes.

Para más información ver Contraindicaciones e Interacciones.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con SEROXAT en adultos:

En los estudios clínicos en adultos, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con SEROXAT en comparación con 20% de los tratados con placebo. El surgimiento de síntomas de discontinuación no significa lo mismo que si el fármaco fuese adictivo o productor de dependencia como sucedería con una sustancia de abuso.

Se han reportado mareos, trastornos sensoriales (tales como parestesia, sensaciones de sacudida eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea. Generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero en muy raras ocasiones ha habido reportes de esos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. Ordinariamente, estos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



síntomas son autolimitados y en condiciones normales remiten antes de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de dos a tres meses o más). Por lo tanto, se recomienda que al discontinuar el tratamiento la dosis de SEROXAT sea reducida gradualmente durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver "Descontinuación de SEROXAT", Posología y Administración).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con SEROXAT en niños y adolescentes:

En los estudios clínicos en niños y adolescentes, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 32% de los pacientes tratados con SEROXAT en comparación con 24% de los tratados con placebo. Los eventos que se reportaron con la discontinuación de SEROXAT con una frecuencia de por lo menos 2% de los pacientes y que se presentaron con una frecuencia de por lo menos el doble de la del placebo fueron: inestabilidad emocional (la cual comprendió ideación suicida, intento de suicidio, alteraciones del estado de ánimo y tendencia al lagrimeo), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver Reacciones Adversas).

SEROXAT líquido

SEROXAT líquido contiene el agente colorante amarillo crepúsculo FCF (FDC&C amarillo No. 6), un colorante azoico que puede causar reacciones alérgicas.

SEROXAT líquido contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (parabenos), los cuales se sabe que causan urticaria, reacciones de tipo retardado como dermatitis de contacto y raramente, reacciones de hipersensibilidad inmediata con broncoespasmo.

En aquellos pacientes que reciben SEROXAT líquido, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían verse influenciadas por el pH gástrico. Los datos in vitro han demostrado la necesidad de un ambiente ácido para la liberación del fármaco activo a partir de la formulación líquida, por lo cual es posible que se reduzca la absorción en aquellos pacientes que exhiben un pH gástrico alto. Por lo tanto, se recomienda proceder con precaución debido a que, en ciertas situaciones, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían aumentar (p.ej., después de la discontinuación de algún inhibidor de la bomba de protones o algún antagonista del receptor H₂ de la histamina) o disminuir (p.ej., en pacientes con un

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pH gástrico alto que cambian su terapia con tabletas por un tratamiento con la formulación líquida).

Pacientes que requieren ánimo vigilante (Ver sección: “Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria”)

No ingerir bebidas alcohólicas. (Ver sección “Interacciones”).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología y Administración

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas y suspensión

Adultos

Para administración oral.

Se recomienda que SEROXAT se administre una vez al día, por la mañana, con alimentos.

Tabletas: Las tabletas deben deglutirse, en vez de masticarse. Las tabletas de 20 mg y 30 mg tienen ranuras que permiten partir las tabletas por la mitad para obtener dosis de 10 mg y 15 mg, respectivamente, si se requieren.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario después de dos a tres semanas de la iniciación del tratamiento y posteriormente como se considere clínicamente apropiado. Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurar que estén libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses para la depresión e incluso podría ser mayor para el TOC y el trastorno de pánico. Igual que con muchas medicaciones psicoactivas, se debe evitar la discontinuación brusca (ver Reacciones Adversas).

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. En algunos pacientes podría ser necesario aumentar la dosis. Esto debe hacerse gradualmente, en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno Obsesivo Compulsivo:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento debe iniciarse con 20 mg al día y la dosis puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg. Algunos pacientes se beneficiarán con el incremento de la dosis hasta un máximo de 60 mg al día.

Trastorno de Pánico:

La dosis recomendada es de 40 mg al día. El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con 10 mg al día y la dosis debe aumentarse semanalmente, en incrementos de 10 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes podrían beneficiarse al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg al día. Como generalmente se reconoce, hay potencial de empeoramiento de la sintomatología del pánico durante el tratamiento inicial del trastorno de pánico; por lo tanto, se recomienda una dosis inicial baja.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día. Los cambios de dosis deben tener lugar a intervalos de por lo menos 1 semana de acuerdo a la respuesta del paciente.

Trastorno de Ansiedad Generalizada:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno de Estrés Postraumático:

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Algunos pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento de la dosis, en incrementos de 10 mg según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Información General

Descontinuación de seroxat

Igual que con otras medicaciones psicoactivas, la descontinuación brusca generalmente debería evitarse (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). El régimen con una fase de descontinuación gradual utilizado en estudios

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicos recientes comprendió un decremento de la dosis diaria, de 10 mg/día a intervalos semanales.

Cuando se llegó a una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron bajo tratamiento con esta dosis durante una semana antes que el tratamiento fuera discontinuado. Si se presentan síntomas intolerables después de un decremento de la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces podría considerarse la reinstauración de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, el médico podría seguir reduciendo la dosis, pero de una manera más gradual.

Otras poblaciones:

Ancianos:

Los sujetos ancianos presentan concentraciones plasmáticas de paroxetina más altas, pero el rango de concentraciones se superpone a las observadas en sujetos más jóvenes.

El tratamiento debe comenzar con la dosis inicial para adultos y puede aumentarse semanalmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 40 mg diarios, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de SEROXAT no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver Indicaciones, Advertencias y Precauciones).

Pacientes con deterioro renal/hepático:

En los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina de < 30 mL/min) o en aquellos con deterioro hepático se presentan concentraciones plasmáticas más altas de paroxetina. La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los incrementos de la dosis, si se requieren, deben estar restringidos al extremo inferior del intervalo.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y sus excipientes.

SEROXAT no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (incluida linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) ni dentro de los 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO. De igual manera, el tratamiento con inhibidores de la MAO no debe instaurarse dentro de los 14 días después del cese de la terapia con SEROXAT.

SEROXAT no debe usarse en pacientes que reciben medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT y que también son metabolizados por CYP450 2D6, como tioridazina o pimozida.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Nuevas precauciones o advertencias
Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)**

El uso de SEROXAT no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de experimentar pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En los estudios clínicos de SEROXAT en niños y adolescentes, en pacientes tratados con SEROXAT se observaron más eventos adversos relacionados con un comportamiento suicida (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositiva e ira) en comparación con los tratados con placebo (ver Reacciones Adversas). No hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes acerca del crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Los pacientes con depresión pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideación y conductas suicidas (comportamiento suicida) estén tomando o no medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que hay una remisión significativa. Es una experiencia clínica general con todas las terapias antidepresivas que el riesgo de suicidio podría aumentar en las etapas iniciales del restablecimiento. Otras afecciones psiquiátricas para las que se

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prescribe SEROXAT pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de conducta suicida y, además, estas afecciones también pueden ser comórbidas con el TDM. Además, los pacientes con historia de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y los pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y comportamiento suicida durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Los pacientes (y las personas que los atienden) deben ser alertados en cuanto a la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento de su estado (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida o pensamientos de autoinfligirse daños, y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas. Es preciso reconocer que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, podría estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia con el fármaco (ver más adelante Acatisia y Manía y Trastorno Bipolar; Reacciones Adversas).

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, con inclusión de una posible discontinuación de la medicación, en los pacientes que experimenten empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, bruscos en cuanto a iniciación o si no formaban parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Embarazo y lactancia

Fertilidad:

Algunos estudios clínicos muestran que los ISRSs (incluyendo seroxat) afectan la calidad del esperma. este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. cambios en la calidad del esperma afectan la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo:

Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

Estudios epidemiológicos sobre el desenlace clínico de embarazos en los que se ha dado seguimiento a la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre del embarazo, han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos septales ventriculares y auriculares), asociados con el uso de paroxetina. los datos sugieren que el riesgo de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tener un lactante con algún defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 lactantes en la población general.

El médico tratante necesitará valorar la opción de tratamiento alternativo en mujeres que están embarazadas o están planeando quedar embarazadas, y deberán prescribir seroxat solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. si se toma la decisión de suspender el tratamiento con seroxat en una mujer embarazada, el médico tratante deberá consultar la sección de posología y administración - discontinuación de seroxat y advertencias y precauciones - síntomas observados al discontinuar el tratamiento con seroxat en adultos.

Ha habido reportes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina o a otros isrs, aunque no se ha establecido una relación causal con la terapia con el fármaco.

Los datos observacionales han proporcionado evidencia de un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a los ISRS un mes antes del nacimiento.

Los neonatos deben ser observados si el uso materno de seroxat continúa en las etapas finales del embarazo, porque han habido reportes de complicaciones de neonatos expuestos a seroxat o a otros isrs a fines del tercer trimestre del embarazo. sin embargo, no se ha confirmado una asociación causal con la terapia del fármaco. entre los hallazgos clínicos reportados han figurado los siguientes: sufrimiento respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas relacionados con la alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. en algunos casos los síntomas reportados fueron descritos como síntomas de la discontinuación en los neonatos. en una mayoría de los casos, se reportó que las complicaciones surgieron ya fuese inmediatamente o poco tiempo (< 24 horas) después del parto.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRSs (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente en el embarazo tardío, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (hprpn). el incremento en el riesgo entre infantes nacidos de mujeres que utilizaron ISRSs en el embarazo tardío, se comunicó de cuatro a cinco veces más alto que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 por cada 1000 embarazos).

Lactancia:

Pequeñas cantidades de paroxetina son excretadas en la leche materna. en los estudios publicados, las concentraciones séricas en los lactantes amamantados al

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pecho fueron no detectables (< 2 nanogramo/ml) o muy bajas (< 4 nanogramo/ml). no se observaron signos de efectos del fármaco en estos lactantes. sin embargo, seroxat no debería usarse durante la lactancia a menos que los beneficios previstos para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

Acatisia

En raras ocasiones, el uso de SEROXAT u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y generalmente está asociada con sufrimiento subjetivo. Ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones, en asociación con el tratamiento con SEROXAT puede presentarse desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando este tratamiento se administre en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con SEROXAT debe discontinuarse si se presentan esos eventos (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y estado de coma) y debe instaurarse tratamiento sintomático de apoyo. SEROXAT no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptano) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico.

Precaución-Uso con fármacos serotoninérgicos (Ver sección “Interacciones”)

Manía y Trastorno Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en los estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deberían ser seleccionados adecuadamente para determinar si se encuentran en riesgo de trastorno bipolar; esa selección debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe destacarse que SEROXAT no está aprobado para uso en el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de la depresión bipolar. Igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva /mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con SEROXAT, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (ver Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con una mayor duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ISRS, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con SEROXAT, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

El tratamiento con SEROXAT debe iniciarse con cautela por lo menos 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO y la dosis de SEROXAT debe aumentarse gradualmente hasta que se obtenga la respuesta óptima.

Pacientes con deterioro renal/hepático

Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con deterioro renal severo o en aquellos con deterioro hepático (ver Posología y Administración).

Epilepsia

Igual que con otros antidepresivos, SEROXAT debe usarse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la frecuencia de convulsiones en los pacientes tratados con SEROXAT es menor a 0.1%. SEROXAT debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Glaucoma

Igual que con otros ISRS, SEROXAT puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Hay poca experiencia clínica con la administración concurrente de SEROXAT y TEC. Sin embargo, en raras ocasiones ha habido reportes de prolongación de las convulsiones inducidas por la TEC y/o de convulsiones secundarias en pacientes bajo tratamiento con ISRS.

Hiponatremia

En raras ocasiones se ha reportado hiponatremia, predominantemente en los ancianos. La hiponatremia generalmente revierte con la discontinuación de la paroxetina.

Hemorragia

Después del tratamiento con SEROXAT se han reportado casos de sangrado de la piel y las membranas mucosas (incluyendo sangrado gastrointestinal y ginecológico). Por lo tanto, SEROXAT debería usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con fármacos que tengan un riesgo más alto de sangrado, y en los pacientes con una tendencia conocida a sangrar o en aquellos con afecciones predisponentes (ver Reacciones Adversas). Los ISRS pueden aumentar el riesgo de hemorragia postparto (ver Embarazo y Lactancia).

Afecciones Cardiacas

En los pacientes con afecciones cardiacas se deben observar las precauciones habituales.

Prolongación del intervalo QT

Se han informado casos de prolongación del intervalo QT, aunque no se ha establecido la causalidad con SEROXAT.

SEROXAT debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT, o aquellos con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes.

Para más información ver Contraindicaciones e Interacciones.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con SEROXAT en adultos:

En los estudios clínicos en adultos, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con SEROXAT en comparación con 20% de los tratados con placebo. El surgimiento de síntomas de discontinuación no significa lo mismo que si el fármaco fuese adictivo o productor de dependencia como sucedería con una sustancia de abuso.

Se han reportado mareos, trastornos sensoriales (tales como parestesia, sensaciones de sacudida eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea. Generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero en muy raras ocasiones ha habido reportes de esos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. Ordinariamente, estos síntomas son autolimitados y en condiciones normales remiten antes de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de dos a tres meses o más). Por lo tanto, se recomienda que al discontinuar el tratamiento la dosis de SEROXAT sea reducida gradualmente durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver "Descontinuación de SEROXAT", Posología y Administración).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con SEROXAT en niños y adolescentes:

En los estudios clínicos en niños y adolescentes, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 32% de los pacientes tratados con SEROXAT en comparación con 24% de los tratados con placebo. Los eventos que se reportaron con la discontinuación de SEROXAT con una frecuencia de por lo menos 2% de los pacientes y que se presentaron con una frecuencia de por lo menos el doble de la del placebo fueron: inestabilidad emocional (la cual comprendió ideación suicida, intento de suicidio, alteraciones del estado de ánimo y tendencia al lagrimeo), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver Reacciones Adversas).

SEROXAT líquido

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



SEROXAT líquido contiene el agente colorante amarillo crepúsculo FCF (FDC&C amarillo No. 6), un colorante azoico que puede causar reacciones alérgicas.

SEROXAT líquido contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (parabenos), los cuales se sabe que causan urticaria, reacciones de tipo retardado como dermatitis de contacto y raramente, reacciones de hipersensibilidad inmediata con broncoespasmo.

En aquellos pacientes que reciben SEROXAT líquido, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían verse influenciadas por el pH gástrico. Los datos in vitro han demostrado la necesidad de un ambiente ácido para la liberación del fármaco activo a partir de la formulación líquida, por lo cual es posible que se reduzca la absorción en aquellos pacientes que exhiben un pH gástrico alto. Por lo tanto, se recomienda proceder con precaución debido a que, en ciertas situaciones, las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían aumentar (p.ej., después de la discontinuación de algún inhibidor de la bomba de protones o algún antagonista del receptor H2 de la histamina) o disminuir (p.ej., en pacientes con un pH gástrico alto que cambian su terapia con tabletas por un tratamiento con la formulación líquida).

Pacientes que requieren ánimo vigilante (Ver sección: “Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria”)
No ingerir bebidas alcohólicas. (Ver sección “Interacciones”).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS48/ IPI33 de 08 de diciembre de 2021 información para prescribir versión GDS48/ IPI33 de 08 de diciembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221144907.

3.1.9.13 CLAVULIN® JUNIOR 12 H (POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL)

Expediente :224493
Radicado :20221145051
Fecha :15/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 18 g de polvo para reconstituir a 100 ml contiene amoxicilina trihidratado equivalente a amoxicilina 8 g, clavulanato de potasio equivalente a ácido clavulánico 1.14 g.

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Clavulin (228/5 ml y 457mg/5 ml) en suspensión, para administración oral dos veces al día, se indica en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, posiblemente ocasionadas por cepas productoras de betalactamasas con resistencia a la amoxicilina, en los siguientes sitios. En otras situaciones, debe considerarse el uso de amoxicilina sola. § infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de oídos, nariz y garganta) p.ej., amigdalitis recurrente, sinusitis, otitis media. § infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. § infecciones de las vías urinarias p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis § infecciones cutáneas y de las partes blandas, p.ej., celulitis, picaduras de animales. § infecciones dentales p.ej., abscesos dentales severos con celulitis difusa. La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo (para mayor información véase propiedades farmacológicas y farmacodinamia). Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina, como por microorganismos productores de b-lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación clavulin, pueden tratarse con clavulin 228 mg/5 ml y 457mg/5 ml en suspensión. Para tratar estas infecciones no se requiere algún otro antibiótico resistente a las betalactamasas.

Contraindicaciones

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase contraindicaciones).

Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con clavulin debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



emergencia inmediata con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) Y manejo de vías respiratorias, (incluyendo intubación).

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en inr) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase sobredosis).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Uso durante el embarazo

Los estudios de reproducción realizados en animales (ratones y ratas), con clavulin administrado vía oral y vía parenteral, no han mostrado efectos teratogénicos. En un estudio simple, realizado en mujeres con ruptura prematura de la membrana fetal (pprom, por sus siglas en inglés), se comunicó que el tratamiento profiláctico con clavulin podía asociarse con un aumento en el riesgo de ocurrencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos. Al igual que con todas las medicinas, debe evitarse su uso durante el embarazo, a menos que el médico lo considere esencial.

Uso durante la lactancia

Clavulin puede administrarse durante el periodo de lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización, asociado con la excreción de pequeñas cantidades en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y operar máquinas

No se han observado efectos adversos sobre la capacidad de operar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión GDS27/ IPI15 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145051
- Información para prescribir versión GDS27/ IPI15 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145051

Nueva dosificación

Dosis y Administración

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal, así como de la severidad de la infección.

Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con el fin de minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.
La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Las presentaciones en frasco de CLAVULIN para suspensión pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico. Para la preparación de la suspensión, véase Instrucciones de uso/manejo.

La dosis usual diaria recomendada es:

- Dosis más baja: 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones de grado leve a moderado (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., amigdalitis recurrente e infecciones cutáneas y de las partes blandas)
- Dosis más alta: 45/6.4 a 70/10 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones más graves (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., otitis media y sinusitis, infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., bronconeumonía, e infecciones de las vías urinarias)
- No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 45/6.4 mg/kg/día en niños menores de 2 años.
- No hay datos clínicos para CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL que permitan hacer recomendaciones de dosificación para niños menores de 2 meses de edad.

La siguiente tabla proporciona una guía de dosis para la administración en niños.

Niños de 2 años de edad en adelante

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL</i>		
<i>Peso corporal (kg)</i>	<i>Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)</i>	<i>Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)</i>
<i>12 a 16</i>	<i>5</i>	<i>10</i>
<i>17 a 26</i>	<i>10</i>	<i>15</i>

<i>CLAVULIN suspensión de 457 mg/5 mL</i>		
<i>Peso corporal (kg)</i>	<i>Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)</i>	<i>Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)</i>
<i>12 a 16</i>	<i>2.5</i>	<i>5</i>
<i>17 a 26</i>	<i>5</i>	<i>7.5</i>
<i>27 a 35</i>	<i>7.5</i>	<i>10</i>
<i>36 a < 40</i>	<i>10</i>	<i>12.5</i>

Niños de 2 meses a menos de 2 años de edad

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
2	0.3	0.6
3	0.5	0.8
4	0.6	1.1
5	0.8	1.4
6	0.9	1.7
7	1.1	2.0
8	1.3	2.3
9	1.4	2.5
10	1.6	2.8
11	1.7	3.1
12	1.9	3.4
13	2.0	3.7
14	2.2	3.9

CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
15	2.3	4.2

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30mL/minuto.

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares. No se dispone de suficientes datos para establecer una recomendación de dosificación.

Nuevas contraindicaciones

CLAVULIN se contraindica:

- en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.
- en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de CLAVULIN.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Los síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a CLAVULIN (véase Efectos Adversos). Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con CLAVULIN debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediata con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias, incluyendo intubación.

Se debe evitar el uso de CLAVULIN si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben CLAVULIN, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero CLAVULIN debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase Sobredosis).

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL en suspensión contienen aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe usarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Trastornos cardíacos

Muy raros Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones)

Trastornos gastrointestinales

Adultos

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede retirarse con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos pueden no hacerse evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padecen una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

Nuevas interacciones

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con CLAVULIN puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de ácido clavulánico.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de CLAVULIN y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, CLAVULIN es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de CLAVULIN.

Después del inicio de amoxicilina más ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



e interacciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Dosis y Administración

La dosis depende de la edad, el peso y la función renal, así como de la severidad de la infección.

Las dosis siempre se expresan en términos del contenido de amoxicilina/clavulanato, excepto cuando se indican en términos de un componente individual.

Con el fin de minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de una comida.

El tratamiento no debe durar más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.
La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuar con una preparación oral.

Las presentaciones en frasco de CLAVULIN para suspensión pueden incluir un dispositivo dosificador de plástico. Para la preparación de la suspensión, véase Instrucciones de uso/manejo.

La dosis usual diaria recomendada es:

- Dosis más baja: 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones de grado leve a moderado (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., amigdalitis recurrente e infecciones cutáneas y de las partes blandas)
- Dosis más alta: 45/6.4 a 70/10 mg/kg/día dividida en dos dosis para el tratamiento de infecciones más graves (infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., otitis media y sinusitis, infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., bronconeumonía, e infecciones de las vías urinarias)
- No se tienen disponibles datos clínicos sobre dosis mayores a 45/6.4 mg/kg/día en niños menores de 2 años.
- No hay datos clínicos para CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL que permitan hacer recomendaciones de dosificación para niños menores de 2 meses de edad.

La siguiente tabla proporciona una guía de dosis para la administración en niños.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños de 2 años de edad en adelante

<i>CLAVULIN suspensión de 228 mg/5 mL</i>		
<i>Peso corporal (kg)</i>	<i>Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)</i>	<i>Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)</i>
<i>12 a 16</i>	<i>5</i>	<i>10</i>
<i>17 a 26</i>	<i>10</i>	<i>15</i>

<i>CLAVULIN suspensión de 457 mg/5 mL</i>		
<i>Peso corporal (kg)</i>	<i>Para el rango de dosis más bajas (mL cada 12 horas)</i>	<i>Para el rango de dosis más altas (mL cada 12 horas)</i>
<i>12 a 16</i>	<i>2.5</i>	<i>5</i>
<i>17 a 26</i>	<i>5</i>	<i>7.5</i>
<i>27 a 35</i>	<i>7.5</i>	<i>10</i>
<i>36 a < 40</i>	<i>10</i>	<i>12.5</i>

Niños de 2 meses a menos de 2 años de edad

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
2	0.3	0.6
3	0.5	0.8
4	0.6	1.1
5	0.8	1.4
6	0.9	1.7
7	1.1	2.0
8	1.3	2.3
9	1.4	2.5
10	1.6	2.8
11	1.7	3.1
12	1.9	3.4
13	2.0	3.7
14	2.2	3.9

CLAVULIN 457 mg/5 mL en- suspensión		
Peso Corporal (kg)	Dosis más baja de 25/3.6 mg/kg/día (mL cada 12 horas)	Dosis más alta de 45/6.4 mg/kg/día (mL cada 12 horas)
15	2.3	4.2

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30mL/minuto.

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/minuto.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares. No se dispone de suficientes datos para establecer una recomendación de dosificación.

Nuevas contraindicaciones

CLAVULIN se contraindica:

- **en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.**
- **en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de CLAVULIN.**

Nuevas precauciones y advertencias

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Los síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a CLAVULIN (véase Efectos Adversos). Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con CLAVULIN debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediata con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias, incluyendo intubación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe evitar el uso de CLAVULIN si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben CLAVULIN, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero CLAVULIN debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase Sobredosis).

CLAVULIN 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL en suspensión contienen aspartame, que constituye una fuente de fenilalanina, por lo que debe usarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Trastornos cardíacos

Muy raros Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones)

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales

Adultos

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Niños

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede retirarse con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos pueden no hacerse evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padecen una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

Nuevas interacciones

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con CLAVULIN puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de ácido clavulánico.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de CLAVULIN y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, CLAVULIN es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de CLAVULIN.

Después del inicio de amoxicilina más ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión GDS27/ IPI15 de 10 de febrero de 2022 y la información para prescribir versión GDS27/ IPI15 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145051.

3.1.9.14 CLAVULIN ES 600 POLVO PARA SUSPENSION.

Expediente :19936071
Radicado :20221145061
Fecha :15/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 23,1 g de polvo para reconstituir a 100 ml de suspensión contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 12 g + clavulanato de potasio equivalente a ácido clavulánico 0,858 g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Clavulin (228/5 ml y 457mg/5 ml) en suspensión, para administración oral dos veces al día, se indica en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, posiblemente ocasionadas por cepas productoras de betalactamasas con resistencia a la amoxicilina, en los siguientes sitios. En otras situaciones, debe considerarse el uso de amoxicilina sola. § infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de oídos, nariz y garganta) p.ej., amigdalitis recurrente, sinusitis, otitis media. § infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía. § infecciones de las vías urinarias p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis § infecciones cutáneas y de las partes blandas, p.ej., celulitis, picaduras de animales. § infecciones dentales p.ej., abscesos dentales severos con celulitis difusa. La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo (para mayor información véase propiedades farmacológicas y farmacodinamia). Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina, como por microorganismos productores de b-lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación clavulin, pueden tratarse con clavulin 228 mg/5 ml y 457mg/5 ml en suspensión.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para tratar estas infecciones no se requiere algún otro antibiótico resistente a las betalactamasas.

Contraindicaciones

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase contraindicaciones).

Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con clavulin debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediata con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias, (incluyendo intubación).

Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en inr) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase sobredosis).

Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilketonuria.

Uso durante el embarazo

Los estudios de reproducción realizados en animales (ratones y ratas), con clavulin administrado vía oral y vía parenteral, no han mostrado efectos teratogénicos. En un estudio simple, realizado en mujeres con ruptura prematura de la membrana fetal (pprom, por sus siglas en inglés), se comunicó que el tratamiento profiláctico con clavulin podía asociarse con un aumento en el riesgo de ocurrencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos. Al igual que con todas las medicinas, debe evitarse su uso durante el embarazo, a menos que el médico lo considere esencial.

Uso durante la lactancia

Clavulin puede administrarse durante el periodo de lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización, asociado con la excreción de pequeñas cantidades en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y operar máquinas

No se han observado efectos adversos sobre la capacidad de operar maquinaria.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS25/ IPI13 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145061
- Información para prescribir Versión GDS25/ IPI13 de 10 de febrero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145061

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral.

Pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores:

La dosis recomendada de CLAVULIN ES consiste en 90/6.4mg/kg/día, administrados en 2 dosis divididas a intervalos de 12 horas, durante 10 días (véase la siguiente tabla). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de CLAVULIN ES en niños menores de 3 meses de edad.

Peso corporal (kg)	Volumen de <i>CLAVULIN ES</i> que proporciona 90/6.4 mg/kg/día
8	3.0 mL dos veces al día
12	4.5 mL dos veces al día
16	6.0 mL dos veces al día
20	7.5 mL dos veces al día
24	9.0 mL dos veces al día
28	10.5 mL dos veces al día
32	12.0 mL dos veces al día
36	13.5 mL dos veces al día

CLAVULIN ES no contiene la misma cantidad de clavulanato (como sal potásica) que cualquiera de las otras formulaciones CLAVULIN en suspensión. CLAVULIN ES contiene 42.9 mg de ácido clavulánico por cada 5 mL, mientras que CLAVULIN 200 mg/5 mL en suspensión contiene 28.5 mg de ácido clavulánico, por cada 5 mL, y CLAVULIN 400 mg/5 mL en suspensión contiene 57 mg de ácido clavulánico por cada 5 mL. Por tanto, las

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



formulaciones CLAVULIN 200 mg/5 mL y 400 mg/5 mL en suspensión no deben sustituirse por CLAVULIN ES, ya que no son intercambiables.

Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.
No se dispone de suficientes datos para establecer una recomendación de dosificación.

Insuficiencia Renal

No hay recomendaciones de dosificación para la administración de CLAVULIN ES en pacientes con insuficiencia renal.

Modo de Administración

Para minimizar el potencial de intolerancia gastrointestinal, CLAVULIN ES debe administrarse al inicio de alguna comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de alguna comida.

El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin que se instituya alguna revisión. La terapia puede iniciarse vía parenteral y continuarse con alguna preparación oral.
AGÍTESE BIEN LA SUSPENSIÓN ORAL ANTES DE USARSE.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN ES, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Los síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a CLAVULIN ES (véase Efectos Adversos). Si se presenta alguna reacción alérgica, debe suspenderse la terapia con CLAVULIN ES e instituirse una terapia alternativa adecuada.

Los pacientes que presentan reacciones anafilácticas graves requieren inmediatamente un tratamiento de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y tratamiento de las vías respiratorias, incluyendo intubación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe evitar el uso de CLAVULIN ES si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Por lo general, CLAVULIN ES es bien tolerado y posee el bajo nivel de toxicidad que caracteriza al grupo de antibióticos pertenecientes a las penicilinas. Durante las terapias prolongadas, se recomienda instituir una evaluación periódica de las funciones por sistemas de órganos, con inclusión de las funciones renal, hepática y hematopoyética.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

CLAVULIN ES debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosificación de CLAVULIN de acuerdo con el grado de deterioro. No pueden hacerse recomendaciones de dosificación para la administración de CLAVULIN ES en pacientes con insuficiencia renal (véase Dosis y Administración).

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase Sobredosis).

CLAVULIN ES contiene aspartame (cada 5 mL de suspensión contienen 7 mg de fenilalanina), por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Trastornos cardíacos

Muy raros Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos gastrointestinales

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra.

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede retirarse con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padecen una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral.

Pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores:

La dosis recomendada de CLAVULIN ES consiste en 90/6.4mg/kg/día, administrados en 2 dosis divididas a intervalos de 12 horas, durante 10 días (véase la siguiente tabla). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de CLAVULIN ES en niños menores de 3 meses de edad.

Peso corporal (kg)	Volumen de CLAVULIN ES que proporciona 90/6.4 mg/kg/día
8	3.0 mL dos veces al día
12	4.5 mL dos veces al día
16	6.0 mL dos veces al día
20	7.5 mL dos veces al día
24	9.0 mL dos veces al día
28	10.5 mL dos veces al día
32	12.0 mL dos veces al día
36	13.5 mL dos veces al día

CLAVULIN ES no contiene la misma cantidad de clavulanato (como sal potásica) que cualquiera de las otras formulaciones CLAVULIN en suspensión. CLAVULIN ES contiene 42.9 mg de ácido clavulánico por cada 5 mL, mientras que CLAVULIN 200 mg/5 mL en suspensión contiene 28.5 mg de ácido clavulánico, por cada 5 mL, y CLAVULIN 400 mg/5 mL en suspensión contiene 57 mg de ácido clavulánico por cada 5 mL. Por tanto, las formulaciones CLAVULIN 200 mg/5 mL y 400 mg/5 mL en suspensión no deben sustituirse por CLAVULIN ES, ya que no son intercambiables.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia Hepática

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares. No se dispone de suficientes datos para establecer una recomendación de dosificación.

Insuficiencia Renal

No hay recomendaciones de dosificación para la administración de CLAVULIN ES en pacientes con insuficiencia renal.

Modo de Administración

Para minimizar el potencial de intolerancia gastrointestinal, CLAVULIN ES debe administrarse al inicio de alguna comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza cuando se toma al inicio de alguna comida.

El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin que se instituya alguna revisión. La terapia puede iniciarse vía parenteral y continuarse con alguna preparación oral.

AGÍTESE BIEN LA SUSPENSIÓN ORAL ANTES DE USARSE.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN ES, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina (véase Contraindicaciones). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Lo síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a CLAVULIN ES (véase Efectos Adversos). Si se presenta alguna reacción alérgica, debe suspenderse la terapia con CLAVULIN ES e instituirse una terapia alternativa adecuada.

Los pacientes que presentan reacciones anafilácticas graves requieren inmediatamente un tratamiento de emergencia con adrenalina. También puede

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y tratamiento de las vías respiratorias, incluyendo intubación.

Se debe evitar el uso de CLAVULIN ES si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Por lo general, CLAVULIN ES es bien tolerado y posee el bajo nivel de toxicidad que caracteriza al grupo de antibióticos pertenecientes a las penicilinas. Durante las terapias prolongadas, se recomienda instituir una evaluación periódica de las funciones por sistemas de órganos, con inclusión de las funciones renal, hepática y hematopoyética.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

CLAVULIN ES debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosificación de CLAVULIN de acuerdo con el grado de deterioro. No pueden hacerse recomendaciones de dosificación para la administración de CLAVULIN ES en pacientes con insuficiencia renal (véase Dosis y Administración).

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina (véase Sobredosis).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CLAVULIN ES contiene aspartame (cada 5 mL de suspensión contienen 7 mg de fenilalanina), por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Trastornos cardíacos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy raros Síndrome de Kounis (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos gastrointestinales

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos (con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica – véase Advertencias y Precauciones).

Lengua pilosa negra.

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede retirarse con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT, o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padecen una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria (véase Sobredosis)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS25/ IPI13 de 10 de febrero de 2022 y la información para prescribir Versión GDS25/ IPI13 de 10 de febrero de 2022 allegados mediante radicado No. 20221145061.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.1.9.15 AMOKEM CV® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20192258

Radicado :20221145135

Fecha :15/07/2022

Interesado : ASCEND LABORATORIES SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene amoxicilina trihidrato, equivalente a amoxicilina base 875 mg; clavulanato de potasio, equivalente a ácido clavulanico 125 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa, en las cuales la amoxicilina o la ampicilina es el medicamento de elección.

O infecciones graves de oído, nariz y garganta (como mastoiditis, infecciones periamigdalinas, epiglotitis, otitis media aguda y sinusitis bacteriana aguda cuando va acompañado por signos y síntomas sistémicos graves.

O exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)

O neumonía adquirida en la comunidad

O cistitis

O pielonefritis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



O infecciones de la piel y tejidos blandos en particular celulitis, mordeduras de animales, abscesos dentales severos con celulitis diseminada
O infecciones de los huesos y articulaciones, en particular osteomielitis
O infecciones intra-abdominales o infecciones genitales femeninas.
Para la presentación solución inyectable: profilaxis en procedimientos quirúrgicos mayores (cavidad abdominal - pélvica, cabeza y cuello)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a las penicilinas o a las cefalosporinas o a carbapenémicos o a alguno de los excipientes. Antecedente de ictericia o disfunción hepática asociada con la administración de amoxicilina o clavulanato.

Precauciones y advertencias: adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

Debe revisarse la existencia de reacciones de hipersensibilidad. Si se presenta se debe suspender tratamiento e iniciar terapia alternativa.

Si se confirma sensibilidad a la amoxicilina, debe cambiarse la terapia a amoxicilina de acuerdo a recomendaciones.

No es recomendable el uso en patógenos con presunta resistencia a betalactámicos.

Puede presentarse convulsiones con dosis altas o con función renal alterada.

Existe riesgo de aparición de erupción morbiliforme tras el uso de amoxicilina más clavulanico en patología de mononucleosis infecciosa.

El uso de alopurinol durante el tratamiento puede aumentar el riesgo de reacciones alérgicas cutáneas.

El uso prolongado puede aumentar el riesgo de resistencia bacteriana.

Existe riesgo de aparición de pustulosis exantemática aguda generalizada, con eritema febril generalizado asociado a pústulas al inicio del tratamiento. Si se presenta requiere la interrupción del tratamiento. Las dosis posteriores están contraindicadas.

Se debe administrar con precaución en insuficiencia hepática.

Existe riesgo de efectos hepáticos, más en paciente adulto y con enfermedades hepáticas previas, o medicamentos concomitantes con toxicidad hepática, en ocasiones graves, incluso pueden llegar a la muerte.

Existe riesgo de colitis medicamentosa, en ocasiones graves. Se debe sospechar en pacientes con diarrea durante o después de la administración del antibiótico. En caso de presentarse se debe interrumpir el tratamiento. En este caso están contraindicados los medicamentos contra el peristaltismo.

En tratamientos prolongados se debe realizar seguimiento de función renal, hepática y hematopoyética.

En uso concomitante de anticoagulantes se debe realizar seguimiento de tiempos de coagulación, y hacer ajustes de dosis de anticoagulantes para mantener el nivel requerido de anticoagulación.

En pacientes con insuficiencia renal, se debe ajustar dosis.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe mantener ingesta de líquidos y diuresis adecuada con el fin de reducir el riesgo de aparición de cristaluria. En pacientes con sonda vesical se debe realizar control periódico para descartar obstrucción.

El tratamiento puede generar falsos positivos en el análisis de glucosa en orina.

El ácido clavulánico puede causar una unión específica de IgG y albumina en las membranas de los glóbulos rojos dando falso positivo en el test de Coombs.

Puede dar falsos positivos en el test de Aspergillus, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

El contenido de fenilalanina en la presentación de suspensión puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria.

Se debe tener en cuenta el contenido de sodio y potasio en las presentaciones inyectables, en pacientes con dieta restringida de sodio y potasio.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión allegado mediante radicado No. 20221145135

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección. Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO se optimiza al tomarlo al inicio de una comida.

El tratamiento no se debe extender más de 14 días sin llevar a cabo una revisión. La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuarla con una preparación oral.

Las tabletas se deben tragar enteras sin masticar. Si es necesario, las tabletas se pueden partir a la mitad y tragarlas sin masticarlas.

AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO tabletas no se recomienda en niños de 12 años o menos.

Adultos y niños mayores de 12 años.

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones de grado leve a moderado: Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO 625 mg, cada 12 horas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones severas: Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO 1 g, cada 12 horas

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto. AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO tabletas de 1 g sólo se deben usar en pacientes con una velocidad de depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625 mg cada 12 horas.

CrCl < 10 mL/minuto Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625 mg cada 24 horas.

Hemodiálisis Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625mg cada 24 horas, más una tableta adicional durante la diálisis, dosis que se debe repetir al término de la diálisis (puesto que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Nuevas contraindicaciones

Se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de amoxicilina/ácido clavulánico.

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. En caso de que ocurra una reacción alérgica, será necesario discontinuar la terapia con AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias (incluida la intubación).

Se debe evitar el uso de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO siguiendo las recomendaciones de la Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Nuevas Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:
Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenias reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas. Trastornos gastrointestinales

Adultos

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Niños

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos.

Lengua pilosa negra

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de AST o ALT (por sus siglas en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos renales y urinarios
Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

En precauciones y advertencias:

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Lo síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a amoxicilina/ácido clavulánico.

En reacciones adversas:

Trastornos cardíacos

Muy raros: Síndrome de Kounis

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

Nueva dosificación

La dosis depende de la edad y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección. Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO se optimiza al tomarlo al inicio de una comida.

El tratamiento no se debe extender más de 14 días sin llevar a cabo una revisión. La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuarla con una preparación oral.

Las tabletas se deben tragar enteras sin masticar. Si es necesario, las tabletas se pueden partir a la mitad y tragarlas sin masticarlas.
AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO tabletas no se recomienda en niños de 12 años o menos.

Adultos y niños mayores de 12 años.
La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones de grado leve a moderado: Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO 625 mg, cada 12 horas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones severas: Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO 1 g, cada 12 horas

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto. AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO tabletas de 1 g sólo se deben usar en pacientes con una velocidad de depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30 mL/minuto Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625 mg cada 12 horas.

CrCl < 10 mL/minuto Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625 mg cada 24 horas.

Hemodiálisis Una tableta de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO de 625mg cada 24 horas, más una tableta adicional durante la diálisis, dosis que se debe repetir al término de la diálisis (puesto que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).

Nuevas contraindicaciones

Se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de amoxicilina/ácido clavulánico.

Nuevas precauciones y advertencias

Antes de iniciar la terapia con AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. En caso de que ocurra una reacción alérgica, será necesario discontinuar la terapia con AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias (incluida la intubación).

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Lo síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a amoxicilina/ácido clavulánico.

Se debe evitar el uso de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO siguiendo las recomendaciones de la Dosis y Administración.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Nuevas Reacciones adversas

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

No común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenias reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos cardíacos

Muy raros: Síndrome de Kounis

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

**Muy raros Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas. Trastornos gastrointestinales
Adultos**

Muy común Diarrea

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Comunes Náuseas, vómito

Niños

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Todas las poblaciones:

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos.

Lengua pilosa negra

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de AST o ALT (por sus siglas en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios
Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto Versión allegado mediante radicado No. 20221145135.

3.1.9.16 KISQALI® 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20115059
Radicado :20221145260
Fecha :15/07/2022
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib 200 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, cdk), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2) como:

Terapia endocrina inicial:

- " en mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
- " en mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (lhrh, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



" en mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant
Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas cdk1 a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: ksqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase iii, monaleesa-2 (a2301), monaleesa-7 (e2301-nsai) y monaleesa-3 (f2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron ksqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase iii.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase iii, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado <3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado <3) fue de 12 días en el grupo que recibió ksqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a ksqali en los estudios clínicos de fase iii. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con ksqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con ksqali, según se describe en la tabla 2.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de ksqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de ksqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de ksqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (cifra absoluta de neutrófilos -can- <1000/mm³ con un único episodio de fiebre >38,3 °C o fiebre superior a 38 °C durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de ksqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase iii se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de ksqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la alt (9,7% frente al 1,5%) y de la ast (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de ksqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la alt (1,9% frente al 0,1%) y de la ast (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase iii, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la alt o la ast de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la alt y la ast no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la alt o la ast de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con ksqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 22 días en el grupo tratado con ksqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio a2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio f2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con ksqali) se registraron elevaciones de la ast o la alt $> 3 \times$ Isn acompañadas de un aumento de la bilirrubina total $> 2 \times$ Isn, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio e2301.

Deben realizarse pfh antes de iniciar el tratamiento con ksqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con ksqali, según se describe en la tabla 3. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la ast o la alt de grado > 3 al inicio.

Prolongación del intervalo qt

En los ensayos clínicos de fase iii realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron ksqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ecg reveló que 14 pacientes (1,3%) tenían un intervalo qtcf > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaban un aumento de > 60 ms en el intervalo qtcf con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio e2301 (monaleesa-7), el aumento medio del intervalo qtcf observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromatasa no esteroideo (iane) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo qtcf que puede contribuir a los valores de qtcf que se observaron en el grupo del ksqali + tamoxifeno (véase el epígrafe "electrofisiología cardíaca" del apartado farmacología clínica). En el grupo del

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el iane. Tal aumento de >60 ms con respecto al qtcf de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con ksqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un iane.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar ksqali si la paciente tiene un intervalo qtcf inferior a 450 ms. Se repetirá el ecg en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con ksqali.

No deben recibir ksqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo qtc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del qt largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de ksqali en combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo qtc o con inhibidores potentes de la cyp3a, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo qtcf. Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio monaleesa-7 (e2301), no se recomienda el uso de ksqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo qt observada durante el tratamiento con ksqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con ksqali, según se describe en la tabla 4.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, ksqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ksqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (net) durante el tratamiento con ksqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. Ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), ksqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (epi)/neumonitis

Se han descrito casos de epi/neumonitis con inhibidores de la cdk4/6, como ksqali. En los 3 estudios clínicos de fase iii (monaleesa-2 [a2301], monaleesa-7 [e2301-iane] y monaleesa-3 [f2301]) se notificó epi (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con ksqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



notificó neumonitis tanto en el grupo de ksqali como en el del placebo (cualquier grado, 0,4%, sin eventos de grado 3/4 en ninguno de los grupos de tratamiento).

Según la severidad de la epi/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de ksqali, según se describe en la tabla 5

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de epi/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten epi/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten epi/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con ksqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de epi/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con ksqali."

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión NPI Ref 2022-PSB/GLC-1273-s del 9 de Mayo de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145260
- Declaración sucinta Versión v 2.3 (NSS) Ref 2022-PSB/GLC-1273-s del 9 de Mayo de 2022 allegado mediante radicado No. 20221145260

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Ksqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ksqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Ksqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando se coadministre con Ksqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasas, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasas aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en los varones, debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

**Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.*

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. <i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2,	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son $>3 \times \text{LSN}$ y la bilirrubina total es $>2 \times \text{LSN}$, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥ 2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia. <i>*Inicio = antes de administrar el tratamiento.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

ECG con QTcF >480 ms	1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.
**Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.*
EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

**Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.*
Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,0% de las pacientes que recibieron KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a KISQALI en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Antes de iniciar el tratamiento con KISQALI, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con KISQALI, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de KISQALI + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de KISQALI + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con KISQALI + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con KISQALI + cualquier tratamiento en combinación.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $>3 \times$ LSN y de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301).

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, incluidas notificaciones de casos mortales.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento. Desde la comercialización de Kisqali se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS)

Según la severidad de la EPI/neumonitis, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Además, se evaluó la seguridad de Kisqali en combinación con letrozol en varones (n = 39) en un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento (COMPLEMENT-1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. La mediana de duración de la exposición a Kisqali fue de 20,8 meses (intervalo: de 0,5 a 30,6 meses).

Las reacciones adversas observadas en varones tratados con Kisqali + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en mujeres tratadas con Kisqali + tratamiento endocrino.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimeo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	258 (24,2)	152 (18,6)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente
Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Eritema	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitiligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente
¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ³ Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. ⁵ Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.					

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamyl-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente
¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.					

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Neurólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en los varones, debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	800 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

**Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.*

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia



Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. <i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2,	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son $>3 \times \text{LSN}$ y la bilirrubina total es $>2 \times \text{LSN}$, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥ 2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia. <i>*Inicio = antes de administrar el tratamiento.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

ECG con QTcF >480 ms	1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,0% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $>3 \times$ LSN y de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301).

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Reacciones cutáneas severas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, incluidas notificaciones de casos mortales.

En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301- INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento. Desde la comercialización de Kisqali se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS)

Según la severidad de la EPI/neumonitis, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea.

Nuevas Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Además, se evaluó la seguridad de Kisqali en combinación con letrozol en varones (n = 39) en un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento (COMPLEEMENT-1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. La mediana de duración de la exposición a Kisqali fue de 20,8 meses (intervalo: de 0,5 a 30,6 meses).

Las reacciones adversas observadas en varones tratados con Kisqali + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en mujeres tratadas con Kisqali + tratamiento endocrino.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	258 (24,2)	152 (18,6)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente
Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Eritema	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitiligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente
¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ³ Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. ⁵ Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.					

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamyl-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente
¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.					

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Neurólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En cuanto al inserto y a la declaración sucinta, la Sala le recuerda al interesado que debe ajustarse a las indicaciones que se encuentran aprobadas en el registro sanitario.

3.1.9.17 CARBOPLATINO INYECTABLE 150 MG /15ML

Expediente :19964163
Radicado :20221145288
Fecha :15/07/2022
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:
Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg CARBOPLATINO

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Contraindicaciones:

- carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a cisplatino o a otros compuestos que contengan platino.
- carboplatino no debe ser empleado en pacientes con depresión severa a la médula oxeo o sangrado significativo.
- uso concomitante con vacuna contra la fiebre amarilla.
- insuficiencia renal severa, durante el embarazo y la lactancia

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias:

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones. La mielosupresión es dosis-dependiente y dosis-limitante. Está muy relacionada con el aclaramiento renal del fármaco. Por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal o los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos son susceptibles de sufrir mielotoxicidad más prolongada y más intensa. Es importante, que el análisis de la función renal se realice antes y durante el tratamiento. En circunstancias normales los ciclos de carboplatino no deben repetirse más de una vez al mes.

Tras la administración de carboplatino aparece trombocitopenia, leucopenia y anemia. Se recomienda un recuento hematológico de sangre periférica semanal, el ciclo inicial y una monitorización regular durante y después del tratamiento con carboplatino.

El tratamiento de carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con sumo cuidado en relación a la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos. Puede ser necesario un soporte transfusional durante el tratamiento especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado ya que la anemia es acumulativa.

Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos de sangre periférica y de la función renal y hepática. Durante los primeros ciclos de tratamiento con carboplatino se recomienda determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales para ajustar la dosis de los ciclos posteriores. Se interrumpirá el tratamiento si se observa depresión de la médula ósea. Los ciclos con carboplatino no deben reiniciarse hasta recuperar valores normales.

Carboplatino puede causar náuseas y vómitos. La premedicación antiemética resulta útil para reducir la frecuencia e intensidad de estos efectos.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad a carboplatino, tal y como sucede con otros derivados de platino. Estas pueden presentarse pocos minutos después de la administración y deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas.

Al igual que con otros derivados de platino, pueden producirse reacciones de tipo anafiláctico. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Debe realizarse regularmente, durante y después del tratamiento con carboplatino, una evaluación neurológica.

se han producido casos de toxicidad hepática asociada con toxicidad renal con dosis muy elevadas de carboplatino.

Puede producirse ototoxicidad. Es acumulativa y su frecuencia y gravedad aumenta con dosis altas y repetidas o con un tratamiento anterior con cisplatino. La función auditiva debe ser monitorizada durante el tratamiento.

Perdida de la visión, la cual puede ser completa para colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión parece

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Agujas o equipos de administración intravenosa conteniendo partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino es mutagénico en ambos in-vitro e in-vivo.

Enfermedad hepática veno-oclusiva: se han notificado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal que, obviamente, no son el resultado de metástasis hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral (tls): en la experiencia

Posterior a la comercialización, se ha notificado el síndrome de lisis tumoral (tls, por sus siglas en inglés) en pacientes después del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Los pacientes con alto riesgo de tls, como los pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados cuidadosamente y deben tomarse las precauciones adecuadas.

Uso geriátrico: en estudios que incluían terapia de combinación con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis.

Vacunaciones: la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el carboplatino, puede provocar infecciones graves o fatales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben carboplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede disminuir.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 03 allegada mediante radicado No. 20221145288

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Dosis y administración

Nota Importante: El aluminio reacciona con el carboplatino causando la formación de precipitados y la pérdida de potencia del fármaco, por lo tanto, para la preparación o administración de Carboplatino Inyección no se deben utilizar agujas o equipos de administración intravenosa que tengan piezas de aluminio y que puedan entrar en contacto con el medicamento.

Terapia como agente único:

La inyección de Carboplatino, como un agente único, ha mostrado ser efectivo en pacientes con carcinoma ovárico recurrente a una dosificación de 360 mg/m² IV en el día 1 cada 4 semanas (de forma alternativa ver la Dosificación de la fórmula). En general, sin embargo, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta las 4 semanas después del curso previo y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 2000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos 100,000.

Terapia de combinación con Ciclofosfamida:

En la quimioterapia de cáncer de ovario avanzado, una combinación efectiva para pacientes no tratados previamente consta de:

Carboplatino - 300 mg/m² IV en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos (de forma alternativa ver Dosificación de la fórmula).

Ciclofosfamida (600 mg/m²) IV en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos. En busca de instrucciones con respecto al uso y administración de ciclofosfamida refiérase por favor a su inserto del empaque.

Cursos intermitentes de Carboplatino en combinación con ciclofosfamida no deberían repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 2,000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos 100,000.

Recomendaciones para ajuste de dosis:

El recuento de plaquetas y estatus de desempeño previo al tratamiento son factores pronósticos importantes para la severidad de la mielosupresión en pacientes tratados previamente.

Los ajustes de dosis sugeridos para terapia de combinación o como agente único, que se muestran en la tabla a continuación, están modificados a partir de ensayos controlados en pacientes con carcinoma ovárico tratados y no tratados previamente.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los recuentos sanguíneos se hicieron de forma semanal, y las recomendaciones se basan en el valor más bajo de neutrófilos o plaquetas post tratamiento.

Plaquetas	Neutrófilos	Dosis Ajustada* (Desde el curso anterior)
>100.000	>2000	125%
50 - 100.000	500-2000	No ajustar
<50.000	<500	75%

* Los porcentajes aplican a Inyección de Carboplatino como un agente único o a Inyección de Carboplatino y ciclofosfamida en combinación. En los estudios controlados, las dosificaciones fueron también ajustadas a un nivel más bajo (50 a 60 %) para mielosupresión severa. Escalamientos por encima de 125 % no fueron recomendados para estos estudios.

La Inyección de Carboplatino se administra usualmente por medio de una infusión que dura 15 minutos o más. No se requiere ninguna diuresis forzada o hidratación antes o después del tratamiento.

Pacientes con deterioro de la función renal:

Los pacientes con valores de depuración de creatinina por debajo de 60 ml/min están en riesgo aumentado de supresión severa de la médula ósea. En pacientes con deterioro renal quienes recibieron terapia de Carboplatino como agente único, la incidencia de leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia severas ha sido alrededor de 25 % cuando se han utilizado las modificaciones de dosificación en la tabla a continuación.

Aclaramiento de Creatinina	Dosis Recomendada en el día 1
41 – 59 mL/min	250 mg/m ²
16 – 40 mL/min	200 mg/m ²

Los datos disponibles para los pacientes con función renal con deterioro severo (depuración de creatinina por debajo de 15 ml/min) son muy limitados para permitir una recomendación para tratamiento. Estas recomendaciones de dosificación aplican al curso inicial de tratamiento. Las dosificaciones subsiguientes deberían ajustarse de acuerdo a la tolerancia al paciente con base en el grado de supresión de la médula ósea.

Dosificación geriátrica:

Debido a que la función renal disminuye frecuentemente en pacientes ancianos, debería utilizarse la dosificación de la fórmula de la Inyección de Carboplatino basada en estimados de GFR en pacientes ancianos para suministrar AUCs plasmáticas predecibles de Carboplatino y por lo tanto minimizar el riesgo de toxicidad.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas contraindicaciones

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a Cisplatino o a otros compuestos que tengan platino.

Carboplatino no debe emplearse en pacientes con depresión grave de la médula ósea o con sangrado significativo

Nuevas precauciones y advertencias

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y es también la toxicidad que limita la dosis. Los recuentos sanguíneos periféricos deberían monitorearse en forma frecuente durante el tratamiento con Carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se logre la recuperación. La mediana del nadir ocurre en el día 21 en pacientes que reciben Carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben Carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta que se hayan recuperado los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Puesto que la anemia es acumulativa, pueden ser necesarias transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciben terapia prolongada.

La supresión de la médula ósea incrementa en pacientes quienes han recibido terapia previa, especialmente regímenes que incluyen cisplatino. La supresión de la médula también incrementa en pacientes con deterioro en la función renal. Las dosificaciones iniciales de Carboplatino en estos pacientes deberían reducirse de forma apropiada y los recuentos sanguíneos deberían monitorearse cuidadosamente entre los cursos. El uso de Carboplatino en combinación con otras terapias supresoras de la médula ósea debe manejarse de forma cuidadosa con respecto a la dosificación y los tiempos con el fin de minimizar los efectos aditivos.

El carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha dado lugar a un aumento de la toxicidad renal y/o audiológica, por lo que debe tenerse precaución cuando un paciente recibe ambos fármacos. Se ha observado la aparición de pérdidas auditivas clínicamente significativas en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en combinación con otros agentes ototóxicos.

El carboplatino puede inducir emesis, que puede ser más grave en pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento emetógeno. La incidencia e intensidad de la emesis se ha reducido mediante la premedicación con antieméticos.

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, su incidencia aumenta en los pacientes mayores de 65 años y en los pacientes tratados previamente con cisplatino. La

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neurotoxicidad preexistente inducida por el cisplatino no empeora en cerca del 70% de los pacientes que reciben carboplatino como tratamiento secundario.

Perdida de la visión, la cual puede ser completa para la luz y colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión parece recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Como en el caso de otros compuestos de coordinación de platino, se han reportado reacciones alérgicas a Carboplatino. Éstas pueden ocurrir dentro de los minutos siguientes a la administración y deberían manejarse con terapia de soporte apropiada. Existe un incremento en el riesgo de reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis en pacientes expuestos previamente a la terapia con platino.

Altas dosificaciones de Carboplatino (más de 4 veces la dosis recomendada) han resultado en anormalidades severas en análisis de función hepática.

General

Agujas o equipos de administración intravenosa que tienen partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad e impedimento de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de Carboplatino no ha sido estudiado, pero los compuestos con mecanismos de acción y perfiles de mutagenicidad similares han sido reportados como carcinogénicos. Carboplatino ha mostrado ser mutagénico tanto in-vitro como in-vivo. También ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el medicamento durante la organogénesis. Neoplasias malignas secundarias se han reportado en asociación con terapia multi medicamentos.

Uso en población específica:

USO EN EL EMBARAZO

Carboplatino está contraindicado durante el embarazo. Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Carboplatino ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Las mujeres en edad de concebir deben utilizar la contracepción adecuada durante y después del tratamiento con Carboplatino. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe advertírsele del peligro potencial del feto.

USO EN LA LACTANCIA:

Carboplatino está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia. Se desconoce si se excreta en leche materna.

USO PEDIÁTRICO:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

USO GERIÁTRICO:

En estudios que incluían terapia de combinación con Carboplatino y Ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con Carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis

Nuevas reacciones adversas

Para comparar las toxicidades cuando el carboplatino o el cisplatino se administran en combinación con la ciclofosfamida.

A continuación, se describen las reacciones adversas según la experiencia de uso de carboplatino en pacientes con cáncer de ovario.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Tratamiento combinado de primera línea* (%)	Tratamiento de segunda línea como único agente** (%)
Médula Ósea		
Trombocitopenia		
<100,000/mm ³	66	62
<50,000/mm ³	33	35
Neutropenia		
<2000cells/mm ³	96	67
<1000cells/mm ³	82	21
Leucopenia		
<4000cells/mm ³	97	85
<2000cells/mm ³	71	26
Anemia		
< 11 g/dL	90	90
< 8g/dL	14	21
Infecciones	16	5
Sangrado	8	5
Transfusiones	35	44
Gastrointestinales		
Náuseas y vómito	93	92
Vómito	83	81
Otros efectos gastrointestinales	46	21
Neurológicos		
Neuropatía periférica	15	6
Ototoxicidad	12	1
Otros efectos sensoriales	5	1
Neurotoxicidad central	26	5
Renal		
Elevación de creatinina sérica	6	10
Elevación de Urea	17	22

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en sangre		
Hepáticos		
Elevación de la bilirrubina	5	5
Elevación de SGOT	20	19
Elevación de la fosfatasa alcalina	29	37
Pérdida de electrolitos		
Sodio	10	47
Potasio	16	28
Calcio	16	31
Magnesio	61	43
Otros		
Dolor	44	23
Astenia	41	11
Cardiovasculares	19	6
Respiratorios	10	6
Alergias	11	2
Genitourinarios	10	2
Alopecia	49	2
Mucositis	8	1

*Uso con ciclofosfamida para el tratamiento inicial del cáncer de ovario: Los datos se basan en la experiencia de 393 pacientes con cáncer de ovario (independientemente del estado) que recibieron una terapia combinada inicial con carboplatino y ciclofosfamida en dos estudios controlados aleatorizados realizados por el SWOG y el NCIC

La combinación con ciclofosfamida, así como la duración del tratamiento, pueden ser responsables de las diferencias que se observan en la anterior tabla de efectos adversos.

**Uso de un solo agente para el tratamiento secundario del cáncer de ovario: Los datos se basan en la experiencia de 553 pacientes con carcinoma de ovario previamente tratado (independientemente del estado) que recibieron Carboplatino como agente único de tratamiento.

Los siguientes efectos adversos, se basan en los datos de 1893 pacientes con diversos tipos de tumores que recibieron carboplatino como tratamiento de agente único.

Toxicidad hematológica

Supresión de la molécula ósea es la limitante tóxica de la dosis de Carboplatino. Trombocitopenia con recuento de plaquetas debajo de $50.000/\text{mm}^3$ ocurre en el 25% de los pacientes; neutropenia con un recuento de granulocitos debajo de $1.000/\text{mm}^3$ ocurre en el 16% de los pacientes, leucopenia con recuento de GB debajo de $2.000/\text{mm}^3$ ocurre en el

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



15% de los pacientes. El punto más bajo ocurre usualmente cerca del día 21 en pacientes recibiendo terapia con agente único. Por día 28, 90% de los pacientes tiene un conteo de plaquetas arriba de 100.000/mm³, 74% tienen un recuento de leucocitos arriba de 4.000/mm³.

La depresión de la médula es más severa en pacientes con daño en la función renal. Pacientes con un pobre estado de desarrollo también experimentan una mayor incidencia de severa leucopenia y trombocitopenia.

Los efectos hematológicos, aunque usualmente son reversibles, han resultado en complicaciones infecciosas o hemorrágicas en 5% de los pacientes tratados con Carboplatino, con muerte relacionada con los medicamentos que ocurre en menos de 1% de los pacientes.

Fiebre también se ha reportado en pacientes con neutropenia. Anemia con hemoglobina menor que 11 g/dL se ha observado en 71 % de los pacientes quienes iniciaron terapia con una línea base por encima de ese valor. La incidencia de anemia aumenta al incrementar la exposición a Carboplatino. Se han administrado transfusiones a 26 % de los pacientes tratados con Carboplatino (44% de los pacientes con cáncer de ovario tratados previamente). La depresión de la médula ósea puede ser más severa cuando se combina Carboplatino con otros medicamentos que suprimen la médula ósea o con radioterapia.

Toxicidad gastrointestinal

Vómitos ocurren en cerca del 65% de los pacientes y en alrededor de uno de cada tres de estos pacientes, es severa, náuseas solo ocurren en el 10-15% adicional de los pacientes.

Ambas náuseas y vómitos cesan entre las 24 horas de tratamiento y usualmente responden a las medidas antieméticas. Aunque no existen datos concluyentes sobre la eficacia de los esquemas, el tiempo de administración prolongado de carboplatino, ya sea por infusión continua de 24 horas o por dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos, se asoció con vómitos menos graves que el esquema intermitente de dosis única.

La emesis se incrementó cuando carboplatino fue usado en combinación con otro compuesto emetogénico.

Otros efectos gastrointestinales observados frecuentemente fueron dolor, en el 17% de los pacientes, diarrea en 6% y constipación, también en el 6%.

Toxicidad Neurológica

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatías periféricas (principalmente parestesias) han sido observadas en un pequeño número de pacientes recibiendo carboplatino, más frecuentemente con parestesias moderadas. El tratamiento con carboplatino produce efectos adversos neurológicos significativamente menores y menos graves que el tratamiento con cisplatino.

Pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de neuropatía periférica.

Ototoxicidad y otras anormalidades sensoriales como alteraciones visuales y cambios en el sabor ocurren raramente. Síntomas del sistema nervioso central han sido reportados en pocos pacientes y parecen estar asociados más frecuentemente al uso de antieméticos. Aunque la incidencia global de efectos neurológicos periféricos inducidos por carboplatino es baja, el tratamiento prolongado puede resultar en neurotoxicidad acumulativa.

Nefrotoxicidad

Es infrecuente el desarrollo de resultados anormales en los test de función renal con carboplatino. La depuración de creatinina se ha comprobado que es la medida más sensitiva de función renal en pacientes recibiendo carboplatino, y parece ser la prueba más útil para correlacionar la depuración de la droga con la supresión de la médula ósea.

Toxicidad Hepática

Pruebas de función hepática anormales pueden ser encontradas en pacientes con valores basales normales. Estas anormalidades (ej. SGOT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina) han sido generalmente moderadas y reversibles en alrededor de la mitad de los casos, aunque el papel de los tumores metastásicos en el hígado puedan complicar la valoración en muchos pacientes.

En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se notificaron graves anomalías en las mediciones de función hepática.

Cambios electrolíticos

El decremento anormal en los valores séricos de electrolitos puede ser encontrado en algunos pacientes. La suplementación con electrolitos no es rutinaria en la administración concomitante con carboplatino, y estas anomalías electrolíticas son raramente asociadas a síntomas.

Reacciones Alérgicas

Hipersensibilidad al carboplatino se desarrolla sólo en un pequeño número de pacientes (2%) y estas reacciones alérgicas consisten en rash, urticaria, eritema, prurito, y raramente

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



broncoespasmo e hipotensión. Se han reportado reacciones anafilácticas. Estas reacciones son satisfactoriamente manejadas con epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Reacciones del sitio de inyección: Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, que incluyen enrojecimiento, inflamación y dolor. Necrosis asociada con extravasación también ha sido reportada.

Otros

Dolor y astenia fueron los más frecuentes. Alopecia, efectos adversos cardiovasculares, respiratorios, genitourinarios cutáneos y de las mucosas, ocurre sólo en un número pequeño de pacientes (6%).

Eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia, accidentes cerebrovasculares) fueron fatales en menos de 1% de los pacientes y no parecieron estar relacionados con la quimioterapia. El síndrome urémico hemolítico asociado con cáncer se ha reportado de forma rara.

Malestar, anorexia, hipertensión, deshidratación y estomatitis han sido reportados

Nuevas interacciones

Los efectos renales de los compuestos nefrotóxicos pueden ser potenciados por el Carboplatino

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado debe ajustar la información farmacológica del producto de la referencia a lo conceptuado en el Acta 09 de 2016 numeral 3.16.1, en lo atinente a:

1. Dosificación / Grupo etario
2. Reacciones adversas
3. Interacciones

La Sala recomienda aprobar modificaciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Nuevas contraindicaciones

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a Cisplatino o a otros compuestos que tengan platino.
Carboplatino no debe emplearse en pacientes con depresión grave de la médula ósea o con sangrado significativo

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y es también la toxicidad que limita la dosis. Los recuentos sanguíneos periféricos deberían monitorearse en forma frecuente durante el tratamiento con Carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se logre la recuperación. La mediana del nadir ocurre en el día 21 en pacientes que reciben Carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben Carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta que se hayan recuperado los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Puesto que la anemia es acumulativa, pueden ser necesarias transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciben terapia prolongada.

La supresión de la médula ósea incrementa en pacientes quienes han recibido terapia previa, especialmente regímenes que incluyen cisplatino. La supresión de la médula también incrementa en pacientes con deterioro en la función renal. Las dosificaciones iniciales de Carboplatino en estos pacientes deberían reducirse de forma apropiada y los recuentos sanguíneos deberían monitorearse cuidadosamente entre los cursos. El uso de Carboplatino en combinación con otras terapias supresoras de la médula ósea debe manejarse de forma cuidadosa con respecto a la dosificación y los tiempos con el fin de minimizar los efectos aditivos.

El carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha dado lugar a un aumento de la toxicidad renal y/o audiológica, por lo que debe tenerse precaución cuando un paciente recibe ambos fármacos. Se ha observado la aparición de pérdidas auditivas clínicamente significativas en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en combinación con otros agentes ototóxicos.

El carboplatino puede inducir emesis, que puede ser más grave en pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento emetógeno. La incidencia e intensidad de la emesis se ha reducido mediante la premedicación con antieméticos.

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, su incidencia aumenta en los pacientes mayores de 65 años y en los pacientes tratados previamente con cisplatino. La neurotoxicidad preexistente inducida por el cisplatino no empeora en cerca del 70% de los pacientes que reciben carboplatino como tratamiento secundario.

Perdida de la visión, la cual puede ser completa para la luz y colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La visión parece recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Como en el caso de otros compuestos de coordinación de platino, se han reportado reacciones alérgicas a Carboplatino. Éstas pueden ocurrir dentro de los minutos siguientes a la administración y deberían manejarse con terapia de soporte apropiada. Existe un incremento en el riesgo de reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis en pacientes expuestos previamente a la terapia con platino.

Altas dosificaciones de Carboplatino (más de 4 veces la dosis recomendada) han resultado en anormalidades severas en análisis de función hepática.

General

Agujas o equipos de administración intravenosa que tienen partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad e impedimento de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de Carboplatino no ha sido estudiado, pero los compuestos con mecanismos de acción y perfiles de mutagenicidad similares han sido reportados como carcinogénicos. Carboplatino ha mostrado ser mutagénico tanto in-vitro como in-vivo. También ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el medicamento durante la organogénesis. Neoplasias malignas secundarias se han reportado en asociación con terapia multi medicamentos.

Uso en población específica:

USO EN EL EMBARAZO

Carboplatino está contraindicado durante el embarazo. Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que Carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Carboplatino ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Las mujeres en edad de concebir deben utilizar la contracepción adecuada durante y después del tratamiento con Carboplatino. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe advertírsele del peligro potencial del feto.

USO EN LA LACTANCIA:

Carboplatino está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia. Se desconoce si se excreta en leche materna.

USO PEDIÁTRICO:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

USO GERIÁTRICO:

En estudios que incluían terapia de combinación con Carboplatino y Ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con Carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis.

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

3.1.9.18 CARBOPLATINO 450 MG INYECTABLE 450 MG/45 ML

Expediente :19974848
Radicado :20221145379
Fecha :15/07/2022
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada vial x 45 ml contiene carboplatino 450 mg (10 mg/ml)

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

- carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a cisplatino o a otros compuestos que contengan platino.
- carboplatino no debe ser empleado en pacientes con depresión severa a la médula oxeo o sangrado significativo.
- uso concomitante con vacuna contra la fiebre amarilla.
- insuficiencia renal severa, durante el embarazo y la lactancia

Precauciones y advertencias:

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones. La mielosupresión es dosis-dependiente y dosis-limitante. Está muy relacionada con el aclaramiento renal del fármaco. Por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal o los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos son susceptibles de sufrir mielotoxicidad más prolongada y más intensa. Es importante, que el análisis de la función renal se realice antes y durante el tratamiento. En circunstancias normales los ciclos de carboplatino no deben repetirse más de una vez al mes.

Tras la administración de carboplatino aparece trombocitopenia, leucopenia y anemia. Se recomienda un recuento hematológico de sangre periférica semanal, el ciclo inicial y una monitorización regular durante y después del tratamiento con carboplatino.

El tratamiento de carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con sumo cuidado en relación a la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos. Puede ser necesario un soporte transfusional durante el tratamiento especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado ya que la anemia es acumulativa.

Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos de sangre periférica y de la función renal y hepática. Durante los primeros ciclos de tratamiento con carboplatino se recomienda determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales para ajustar la dosis de los ciclos posteriores. Se interrumpirá el tratamiento si se observa depresión de la médula ósea. Los ciclos con carboplatino no deben reiniciarse hasta recuperar valores normales.

Carboplatino puede causar náuseas y vómitos. La premedicación antiemética resulta útil para reducir la frecuencia e intensidad de estos efectos.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad a carboplatino, tal y como sucede con otros derivados de platino. Estas pueden presentarse pocos minutos después de la administración y deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas.

Al igual que con otros derivados de platino, pueden producirse reacciones de tipo anafiláctico. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Debe realizarse regularmente, durante y después del tratamiento con carboplatino, una evaluación neurológica.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han producido casos de toxicidad hepática asociada con toxicidad renal con dosis muy elevadas de carboplatino.

Puede producirse ototoxicidad. Es acumulativa y su frecuencia y gravedad aumenta con dosis altas y repetidas o con un tratamiento anterior con cisplatino. La función auditiva debe ser monitorizada durante el tratamiento.

Perdida de la visión, la cual puede ser completa para colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión parece recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Agujas o equipos de administración intravenosa conteniendo partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino es mutagénico en ambos in-vitro e in-vivo.

Enfermedad hepática veno-oclusiva: se han notificado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal que, obviamente, no son el resultado de metástasis hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral (tls): en la experiencia

Posterior a la comercialización, se ha notificado el síndrome de lisis tumoral (tls, por sus siglas en inglés) en pacientes después del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Los pacientes con alto riesgo de tls, como los pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados cuidadosamente y deben tomarse las precauciones adecuadas.

Uso geriátrico: en estudios que incluían terapia de combinación con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis.

Vacunaciones: la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el carboplatino, puede provocar infecciones graves o fatales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben carboplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede disminuir.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 03 allegada mediante radicado No. 20221145379

Nueva dosificación

Dosis y administración

Nota Importante: El aluminio reacciona con el carboplatino causando la formación de precipitados y la pérdida de potencia del fármaco, por lo tanto, para la preparación o administración de Carboplatino Inyección no se deben utilizar agujas o equipos de administración intravenosa que tengan piezas de aluminio y que puedan entrar en contacto con el medicamento.

Terapia como agente único:

La inyección de Carboplatino, como un agente único, ha mostrado ser efectivo en pacientes con carcinoma ovárico recurrente a una dosificación de 360 mg/m² IV en el día 1 cada 4 semanas (de forma alternativa ver la Dosificación de la fórmula). En general, sin embargo, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta las 4 semanas después del curso previo y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 2000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos 100,000.

Terapia de combinación con Ciclofosfamida:

En la quimioterapia de cáncer de ovario avanzado, una combinación efectiva para pacientes no tratados previamente consta de:

Carboplatino - 300 mg/m² IV en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos (de forma alternativa ver Dosificación de la fórmula).

Ciclofosfamida (600 mg/m²) IV en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos. En busca de instrucciones con respecto al uso y administración de ciclofosfamida refiérase por favor a su inserto del empaque.

Cursos intermitentes de Carboplatino en combinación con ciclofosfamida no deberían repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 2,000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos 100,000.

Recomendaciones para ajuste de dosis:

El recuento de plaquetas y estatus de desempeño previo al tratamiento son factores pronósticos importantes para la severidad de la mielosupresión en pacientes tratados previamente.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los ajustes de dosis sugeridos para terapia de combinación o como agente único, que se muestran en la tabla a continuación, están modificados a partir de ensayos controlados en pacientes con carcinoma ovárico tratados y no tratados previamente.

Los recuentos sanguíneos se hicieron de forma semanal, y las recomendaciones se basan en el valor más bajo de neutrófilos o plaquetas post tratamiento.

Plaquetas	Neutrófilos	Dosis Ajustada* (Desde el curso anterior)
>100.000	>2000	125%
50 - 100.000	500-2000	No ajustar
<50.000	<500	75%

* Los porcentajes aplican a Inyección de Carboplatino como un agente único o a Inyección de Carboplatino y ciclofosfamida en combinación. En los estudios controlados, las dosificaciones fueron también ajustadas a un nivel más bajo (50 a 60 %) para mielosupresión severa. Escalamientos por encima de 125 % no fueron recomendados para estos estudios.

La Inyección de Carboplatino se administra usualmente por medio de una infusión que dura 15 minutos o más. No se requiere ninguna diuresis forzada o hidratación antes o después del tratamiento.

Pacientes con deterioro de la función renal:

Los pacientes con valores de depuración de creatinina por debajo de 60 ml/min están en riesgo aumentado de supresión severa de la médula ósea. En pacientes con deterioro renal quienes recibieron terapia de Carboplatino como agente único, la incidencia de leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia severas ha sido alrededor de 25 % cuando se han utilizado las modificaciones de dosificación en la tabla a continuación.

Aclaramiento de Creatinina	Dosis Recomendada en el día 1
41 – 59 mL/min	250 mg/m ²
16 – 40 mL/min	200 mg/m ²

Los datos disponibles para los pacientes con función renal con deterioro severo (depuración de creatinina por debajo de 15 ml/min) son muy limitados para permitir una recomendación para tratamiento. Estas recomendaciones de dosificación aplican al curso inicial de tratamiento. Las dosificaciones subsiguientes deberían ajustarse de acuerdo a la tolerancia al paciente con base en el grado de supresión de la médula ósea.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación geriátrica:

Debido a que la función renal disminuye frecuentemente en pacientes ancianos, debería utilizarse la dosificación de la fórmula de la Inyección de Carboplatino basada en estimados de GFR en pacientes ancianos para suministrar AUCs plasmáticas predecibles de Carboplatino y por lo tanto minimizar el riesgo de toxicidad.

Nuevas contraindicaciones

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a Cisplatino o a otros compuestos que tengan platino.

Carboplatino no debe emplearse en pacientes con depresión grave de la médula ósea o con sangrado significativo

Nuevas precauciones y advertencias

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y es también la toxicidad que limita la dosis. Los recuentos sanguíneos periféricos deberían monitorearse en forma frecuente durante el tratamiento con Carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se logre la recuperación. La mediana del nadir ocurre en el día 21 en pacientes que reciben Carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben Carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta que se hayan recuperado los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Puesto que la anemia es acumulativa, pueden ser necesarias transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciben terapia prolongada.

La supresión de la médula ósea incrementa en pacientes quienes han recibido terapia previa, especialmente regímenes que incluyen cisplatino. La supresión de la médula también incrementa en pacientes con deterioro en la función renal. Las dosificaciones iniciales de Carboplatino en estos pacientes deberían reducirse de forma apropiada y los recuentos sanguíneos deberían monitorearse cuidadosamente entre los cursos. El uso de Carboplatino en combinación con otras terapias supresoras de la médula ósea debe manejarse de forma cuidadosa con respecto a la dosificación y los tiempos con el fin de minimizar los efectos aditivos.

El carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha dado lugar a un aumento de la toxicidad renal y/o audiológica, por lo que debe tenerse precaución cuando un paciente recibe ambos fármacos. Se ha observado la aparición de pérdidas auditivas clínicamente significativas en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en combinación con otros agentes ototóxicos.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El carboplatino puede inducir emesis, que puede ser más grave en pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento emetógeno. La incidencia e intensidad de la emesis se ha reducido mediante la premedicación con antieméticos.

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, su incidencia aumenta en los pacientes mayores de 65 años y en los pacientes tratados previamente con cisplatino. La neurotoxicidad preexistente inducida por el cisplatino no empeora en cerca del 70% de los pacientes que reciben carboplatino como tratamiento secundario.

Perdida de la visión, la cual puede ser completa para la luz y colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión parece recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Como en el caso de otros compuestos de coordinación de platino, se han reportado reacciones alérgicas a Carboplatino. Éstas pueden ocurrir dentro de los minutos siguientes a la administración y deberían manejarse con terapia de soporte apropiada. Existe un incremento en el riesgo de reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis en pacientes expuestos previamente a la terapia con platino.

Altas dosificaciones de Carboplatino (más de 4 veces la dosis recomendada) han resultado en anormalidades severas en análisis de función hepática.

General

Agujas o equipos de administración intravenosa que tienen partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad e impedimento de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de Carboplatino no ha sido estudiado, pero los compuestos con mecanismos de acción y perfiles de mutagenicidad similares han sido reportados como carcinogénicos. Carboplatino ha mostrado ser mutagénico tanto in-vitro como in-vivo. También ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el medicamento durante la organogénesis. Neoplasias malignas secundarias se han reportado en asociación con terapia multi medicamentos.

Uso en población específica:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



USO EN EL EMBARAZO

Carboplatino está contraindicado durante el embarazo. Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que Carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Carboplatino ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Las mujeres en edad de concebir deben utilizar la contracepción adecuada durante y después del tratamiento con Carboplatino. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe advertírsele del peligro potencial del feto.

USO EN LA LACTANCIA:

Carboplatino está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia. Se desconoce si se excreta en leche materna.

USO PEDIÁTRICO:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

USO GERIÁTRICO:

En estudios que incluían terapia de combinación con Carboplatino y Ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con Carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis

Nuevas Reacciones Adversas

Para comparar las toxicidades cuando el carboplatino o el cisplatino se administran en combinación con la ciclofosfamida.

A continuación, se describen las reacciones adversas según la experiencia de uso de carboplatino en pacientes con cáncer de ovario.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Tratamiento combinado de primera línea* (%)	Tratamiento de segunda línea como único agente** (%)
Médula Ósea		
Trombocitopenia <100,000/mm ³	66	62
<50,000/mm ³	33	35
Neutropenia		
<2000cells/mm ³	96	67
<1000cells/mm ³	82	21
Leucopenia		
<4000cells/mm ³	97	85
<2000cells/mm ³	71	26
Anemia		
< 11 g/dL	90	90
< 8g/dL	14	21
Infecciones	16	5
Sangrado	8	5
Transfusiones	35	44
Gastrointestinales		
Náuseas y vómito	93	92
Vómito	83	81
Otros efectos gastrointestinales	46	21
Neurológicos		
Neuropatía periférica	15	6
Ototoxicidad	12	1
Otros efectos sensoriales	5	1
Neurotoxicidad central	26	5
Renal		
Elevación de creatinina sérica	6	10
Elevación de Urea	17	22

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en sangre		
Hepáticos		
Elevación de la bilirrubina	5	5
Elevación de SGOT	20	19
Elevación de la fosfatasa alcalina	29	37
Pérdida de electrolitos		
Sodio	10	47
Potasio	16	28
Calcio	16	31
Magnesio	61	43
Otros		
Dolor	44	23
Astenia	41	11
Cardiovasculares	19	6
Respiratorios	10	6
Alergias	11	2
Genitourinarios	10	2
Alopecia	49	2
Mucositis	8	1

*Uso con ciclofosfamida para el tratamiento inicial del cáncer de ovario: Los datos se basan en la experiencia de 393 pacientes con cáncer de ovario (independientemente del estado) que recibieron una terapia combinada inicial con carboplatino y ciclofosfamida en dos estudios controlados aleatorizados realizados por el SWOG y el NCIC

La combinación con ciclofosfamida, así como la duración del tratamiento, pueden ser responsables de las diferencias que se observan en la anterior tabla de efectos adversos.

**Uso de un solo agente para el tratamiento secundario del cáncer de ovario: Los datos se basan en la experiencia de 553 pacientes con carcinoma de ovario previamente tratado (independientemente del estado) que recibieron Carboplatino como agente único de tratamiento.

Los siguientes efectos adversos, se basan en los datos de 1893 pacientes con diversos tipos de tumores que recibieron carboplatino como tratamiento de agente único.

Toxicidad hematológica

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Supresión de la molécula ósea es la limitante tóxica de la dosis de Carboplatino. Trombocitopenia con recuento de plaquetas debajo de $50.000/\text{mm}^3$ ocurre en el 25% de los pacientes; neutropenia con un recuento de granulocitos debajo de $1.000/\text{mm}^3$ ocurre en el 16% de los pacientes, leucopenia con recuento de GB debajo de $2.000/\text{mm}^3$ ocurre en el 15% de los pacientes. El punto más bajo ocurre usualmente cerca del día 21 en pacientes recibiendo terapia con agente único. Por día 28, 90% de los pacientes tiene un conteo de plaquetas arriba de $100.000/\text{mm}^3$, 74% tienen un recuento de leucocitos arriba de $4.000/\text{mm}^3$.

La depresión de la médula es más severa en pacientes con daño en la función renal. Pacientes con un pobre estado de desarrollo también experimentan una mayor incidencia de severa leucopenia y trombocitopenia.

Los efectos hematológicos, aunque usualmente son reversibles, han resultado en complicaciones infecciosas o hemorrágicas en 5% de los pacientes tratados con Carboplatino, con muerte relacionada con los medicamentos que ocurre en menos de 1% de los pacientes.

Fiebre también se ha reportado en pacientes con neutropenia. Anemia con hemoglobina menor que 11 g/dL se ha observado en 71 % de los pacientes quienes iniciaron terapia con una línea base por encima de ese valor. La incidencia de anemia aumenta al incrementar la exposición a Carboplatino. Se han administrado transfusiones a 26 % de los pacientes tratados con Carboplatino (44% de los pacientes con cáncer de ovario tratados previamente). La depresión de la médula ósea puede ser más severa cuando se combina Carboplatino con otros medicamentos que suprimen la médula ósea o con radioterapia.

Toxicidad gastrointestinal

Vómitos ocurren en cerca del 65% de los pacientes y en alrededor de uno de cada tres de estos pacientes, es severa, náuseas solo ocurren en el 10-15% adicional de los pacientes.

Ambas náuseas y vómitos cesan entre las 24 horas de tratamiento y usualmente responden a las medidas antieméticas. Aunque no existen datos concluyentes sobre la eficacia de los esquemas, el tiempo de administración prolongado de carboplatino, ya sea por infusión continua de 24 horas o por dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos, se asoció con vómitos menos graves que el esquema intermitente de dosis única.

La emesis se incrementó cuando carboplatino fue usado en combinación con otro compuesto emetogénico.

Otros efectos gastrointestinales observados frecuentemente fueron dolor, en el 17% de los pacientes, diarrea en 6% y constipación, también en el 6%.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Toxicidad Neurológica

Neuropatías periféricas (principalmente parestesias) han sido observadas en un pequeño número de pacientes recibiendo carboplatino, más frecuentemente con parestesias moderadas. El tratamiento con carboplatino produce efectos adversos neurológicos significativamente menores y menos graves que el tratamiento con cisplatino.

Pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de neuropatía periférica.

Ototoxicidad y otras anomalías sensoriales como alteraciones visuales y cambios en el sabor ocurren raramente. Síntomas del sistema nervioso central han sido reportados en pocos pacientes y parecen estar asociados más frecuentemente al uso de antieméticos. Aunque la incidencia global de efectos neurológicos periféricos inducidos por carboplatino es baja, el tratamiento prolongado puede resultar en neurotoxicidad acumulativa.

Nefrotoxicidad

Es infrecuente el desarrollo de resultados anormales en los test de función renal con carboplatino. La depuración de creatinina se ha comprobado que es la medida más sensitiva de función renal en pacientes recibiendo carboplatino, y parece ser la prueba más útil para correlacionar la depuración de la droga con la supresión de la médula ósea.

Toxicidad Hepática

Pruebas de función hepática anormales pueden ser encontradas en pacientes con valores basales normales. Estas anomalías (ej. SGOT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina) han sido generalmente moderadas y reversibles en alrededor de la mitad de los casos, aunque el papel de los tumores metastásicos en el hígado puedan complicar la valoración en muchos pacientes.

En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se notificaron graves anomalías en las mediciones de función hepática.

Cambios electrolíticos

El decremento anormal en los valores séricos de electrolitos puede ser encontrado en algunos pacientes. La suplementación con electrolitos no es rutinaria en la administración concomitante con carboplatino, y estas anomalías electrolíticas son raramente asociadas a síntomas.

Reacciones Alérgicas

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al carboplatino se desarrolla sólo en un pequeño número de pacientes (2%) y estas reacciones alérgicas consisten en rash, urticaria, eritema, prurito, y raramente broncoespasmo e hipotensión. Se han reportado reacciones anafilácticas. Estas reacciones son satisfactoriamente manejadas con epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Reacciones del sitio de inyección: Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, que incluyen enrojecimiento, inflamación y dolor. Necrosis asociada con extravasación también ha sido reportada.

Otros

Dolor y astenia fueron los más frecuentes. Alopecia, efectos adversos cardiovasculares, respiratorios, genitourinarios cutáneos y de las mucosas, ocurre sólo en un número pequeño de pacientes (6%).

Eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia, accidentes cerebrovasculares) fueron fatales en menos de 1% de los pacientes y no parecieron estar relacionados con la quimioterapia. El síndrome urémico hemolítico asociado con cáncer se ha reportado de forma rara.

Malestar, anorexia, hipertensión, deshidratación y estomatitis han sido reportados

Nuevas interacciones

Los efectos renales de los compuestos nefrotóxicos pueden ser potenciados por el Carboplatino

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado debe ajustar la información farmacológica del producto de la referencia a lo conceptuado en el Acta 09 de 2016 numeral 3.16.1, en lo atinente a:

1. Dosificación / Grupo etario
2. Reacciones adversas
3. Interacciones

La Sala recomienda aprobar modificaciones de contraindicaciones y precauciones y advertencias.

Nuevas contraindicaciones

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas a Cisplatino o a otros compuestos que tengan platino.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carboplatino no debe emplearse en pacientes con depresión grave de la médula ósea o con sangrado significativo

Nuevas precauciones y advertencias

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y es también la toxicidad que limita la dosis. Los recuentos sanguíneos periféricos deberían monitorearse en forma frecuente durante el tratamiento con Carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se logre la recuperación. La mediana del nadir ocurre en el día 21 en pacientes que reciben Carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben Carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, cursos intermitentes únicos de Carboplatino no deberían repetirse hasta que se hayan recuperado los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Puesto que la anemia es acumulativa, pueden ser necesarias transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciben terapia prolongada.

La supresión de la médula ósea incrementa en pacientes quienes han recibido terapia previa, especialmente regímenes que incluyen cisplatino. La supresión de la médula también incrementa en pacientes con deterioro en la función renal. Las dosificaciones iniciales de Carboplatino en estos pacientes deberían reducirse de forma apropiada y los recuentos sanguíneos deberían monitorearse cuidadosamente entre los cursos. El uso de Carboplatino en combinación con otras terapias supresoras de la médula ósea debe manejarse de forma cuidadosa con respecto a la dosificación y los tiempos con el fin de minimizar los efectos aditivos.

El carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha dado lugar a un aumento de la toxicidad renal y/o audiológica, por lo que debe tenerse precaución cuando un paciente recibe ambos fármacos. Se ha observado la aparición de pérdidas auditivas clínicamente significativas en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en combinación con otros agentes ototóxicos.

El carboplatino puede inducir emesis, que puede ser más grave en pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento emetógeno. La incidencia e intensidad de la emesis se ha reducido mediante la premedicación con antieméticos.

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, su incidencia aumenta en los pacientes mayores de 65 años y en los pacientes tratados previamente con cisplatino. La neurotoxicidad preexistente inducida por el cisplatino no empeora en cerca del 70% de los pacientes que reciben carboplatino como tratamiento secundario.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Perdida de la visión, la cual puede ser completa para la luz y colores luminosos, puede ocurrir después del uso de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión parece recuperarse totalmente o de manera significativa entre semanas de haber tenido estas altas dosis.

Como en el caso de otros compuestos de coordinación de platino, se han reportado reacciones alérgicas a Carboplatino. Éstas pueden ocurrir dentro de los minutos siguientes a la administración y deberían manejarse con terapia de soporte apropiada. Existe un incremento en el riesgo de reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis en pacientes expuestos previamente a la terapia con platino.

Altas dosificaciones de Carboplatino (más de 4 veces la dosis recomendada) han resultado en anormalidades severas en análisis de función hepática.

General

Agujas o equipos de administración intravenosa que tienen partes de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, no deben ser usadas para la preparación o administración de la droga. El aluminio puede reaccionar con carboplatino causando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad e impedimento de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de Carboplatino no ha sido estudiado, pero los compuestos con mecanismos de acción y perfiles de mutagenicidad similares han sido reportados como carcinogénicos. Carboplatino ha mostrado ser mutagénico tanto in-vitro como in-vivo. También ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el medicamento durante la organogénesis. Neoplasias malignas secundarias se han reportado en asociación con terapia multi medicamentos.

Uso en población específica: USO EN EL EMBARAZO

Carboplatino está contraindicado durante el embarazo. Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado que Carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carboplatino ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos. Las mujeres en edad de concebir deben utilizar la contracepción adecuada durante y después del tratamiento con Carboplatino. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe advertírsele del peligro potencial del feto.

USO EN LA LACTANCIA:

Carboplatino está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia. Se desconoce si se excreta en leche materna.

USO PEDIÁTRICO:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

USO GERIÁTRICO:

En estudios que incluían terapia de combinación con Carboplatino y Ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con Carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, se debe examinar la función renal al determinar la dosis.

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

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 EXAMETAZIME

Expediente : 20190124
Radicado : 20201184396
Fecha : 08/10/2020
Fecha C R : 31/08/2021
Interesado : COMERCIALIZADORA DE MATERIAL CIENTÍFICO E INDUSTRIAL
S.A.S.- COMCI SAS / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Composición:

Cada vial contiene 0.5 mg/vial de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable equivalente a exametazime (hexameten-propilen-amino-oxima) 0.300 mg/ vial Polvo liofilizado para solución intravenosa, después de su reconstitución y marcación con 99Tc.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto allegado mediante radicado 20201184396 del 8 de octubre de 2020 para el producto DRAX- EXAMETAZIME (Exametazima (d, I-HMPAO) 0,5 mg /vial) Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

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

Cada frasco vial con polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 0,5 mg de exametazima.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones

Útil en la investigación de daño cerebral, ataque de isquemia pasajero, oclusión de la arteria carótida, enfermedad cerebro vascular, tumores del cerebro, trauma, demencia, epilepsia, migraña, esclerosis múltiple maligna y para marcación in vitro de leucocitos y plaquetas.

Utilizado por vía intravenosa para efectuar el centellograma del torrente sanguíneo cerebral regional o como agente de marcación in vitro de leucocitos.

La exametazima de Tc 99m es un agente eficaz para el radiomarcado de leucocitos con Tc 99m in vitro. Los leucocitos marcados con Tc 99m son útiles en la detección de sitios de infección focal, especialmente abscesos abdominales, y como complemento en la investigación de la pirexia de origen desconocido (pyrexia of unknown origin, PUO) y la evaluación de afecciones inflamatorias no asociadas con infecciones, como la enfermedad inflamatoria intestinal (inflammatory bowel disease, IBD).

Drax ExametazimeTM está indicado para la gammagrafía marcada con leucocitos (glóbulos blancos) como complemento en la infección intraabdominal y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Contraindicaciones

No debe administrarse a personas menores de 18 años ni mujeres embarazadas a no ser que el beneficio justifique los riesgos. hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay contraindicaciones específicas. Como todo radiofármaco no se recomienda la administración durante el embarazo, excepto cuando el criterio médico indicara la necesidad del estudio. No hay datos disponibles del uso en niños

Advertencias y precauciones

Advertencias

Siempre se debe considerar la posibilidad de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas graves de anafilaxia. Se debe contar con instalaciones avanzadas de soporte vital.

Se debe tener cuidado al manipular muestras de sangre que se marcarán con este radiofármaco. Aunque se hayan realizado análisis en el sujeto, ningún método puede garantizar por completo la ausencia del virus de la hepatitis B, del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o de otros agentes infecciosos. Se debe considerar que todas las muestras de sangre humana son potencialmente infecciosas. Las precauciones para su manipulación son similares a aquellas para la manipulación de materiales radioactivos.

El contenido del kit de Drax Exametazime® tiene por objeto su uso en la preparación de la inyección de exametazima de Tc 99, y NO se debe administrar directamente al paciente.

El contenido del kit no es radioactivo. Sin embargo, después de agregar el Tc 99m de pertecnetato de sodio, se debe proteger adecuadamente la preparación final para minimizar la exposición a la radiación de trabajadores ocupacionales y pacientes.

Lo ideal es que los exámenes con productos radio farmacéuticos en mujeres en edad fértil, especialmente aquellos de carácter opcional, se realicen durante los primeros diez días después del inicio de la menstruación.

Precauciones

Generales

Las reacciones del marcado con Tc- 99m correspondientes dependen de que el estaño (ion estañoso) se mantenga en un estado reducido. Por tanto, no se debe usar un Tc99m de pertecnetato de sodio que contenga oxidantes.

Se debe utilizar una inyección de cloruro de sodio, conforme a la farmacopea de Estados Unidos (*United States Pharmacopeia*, USP) como diluyente. No utilice cloruro de sodio bacteriostático como diluyente para la inyección de Tc99m de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pertecnato de sodio, ya que este aumentará los productos de oxidación y perjudicará la distribución biológica de la inyección de exametazima de Tc 99m.

Los radiofármacos solo deben ser utilizados por aquellos médicos capacitados cabalmente en el uso de sustancias radioactivas recetadas en seres humanos.

Como sucede con el uso de cualquier otro material radioactivo, se deben tomar precauciones para minimizar la exposición a la radiación de los pacientes conforme al control adecuado de pacientes, y los trabajadores ocupacionales.

El contenido de los viales es estéril y apirógeno. Es esencial que el usuario siga las instrucciones cuidadosamente y use una técnica aséptica rigurosa.

Cabe señalar también que los materiales utilizados en la separación celular pueden provocar reacciones de hipersensibilidad. Es fundamental que se eliminen los agentes de sedimentación de las células antes de que estas se reinyecten en el paciente.

Carcinogenia, mutagénesis y deficiencia de fertilidad

Puesto que no se han realizado estudios de reproducción adecuados en animales para determinar si este fármaco afecta la fertilidad en machos y hembras, tiene potencial teratogénico, o tiene otros efectos adversos sobre el feto, este radiofármaco preparado no debe administrarse a mujeres embarazadas o que estén amamantando a menos que se considere que los beneficios que se obtendrán compensan los riesgos potenciales.

Lactancia

Cuando una evaluación de la relación riesgo / beneficios indica el uso de este producto en madres que estén amamantando, se debe interrumpir la lactancia.

Uso pediátrico

No existen estudios adecuados para respaldar su uso en niños. Como sucede en el embarazo y el período de lactancia, se debe evaluar la relación riesgo/beneficios antes de considerar el uso de este producto en este grupo de edades.

Uso en el embarazo

En las mujeres en edad fértil, siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Sería prudente tratar como embarazada a cualquier mujer en edad reproductiva que se presente para un examen de medicina nuclear cuando exista un retraso o la ausencia del periodo menstrual, a menos que exista información que excluya la posibilidad de un embarazo. Si el ciclo menstrual es irregular, se puede indicar una prueba de embarazo antes de continuar.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este producto no debe administrarse directamente al paciente. El contenido del frasco está destinado para usarlo en la preparación de un agente inyectable marcado con Tecnecio-99m radioactivo.

Los datos disponibles limitados con el uso de exametazima con tecnecio Tc 99m en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de anomalías congénitas graves y abortos espontáneos. Se transfiere exametazima de tecnecio Tc 99m a través de la placenta. No se han realizado estudios de reproducción animal con exametazima con tecnecio Tc 99m. Sin embargo, todos los radiofármacos tienen el potencial de causar daño fetal dependiendo de la etapa fetal del desarrollo y la magnitud de la dosis de radiación.

Si se considera la administración de exametazima con tecnecio Tc 99m a una mujer embarazada, informe a la paciente sobre el potencial de resultados adversos del embarazo sobre la dosis de radiación de la exametazima con tecnecio Tc 99m y el momento gestacional de la exposición.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En los EE.UU el riesgo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo clínicamente reconocido son de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Sobredosis

En el caso de la administración de una sobredosis de radiación, se debe evitar la hidratación y la micción frecuente para minimizar la dosis absorbida por el paciente.

Dosificación y Grupo Etario

Para adultos (70kg), la actividad administrada habitual es de 185 a 370 MBq (de 5 a 10 mCi) de leucocitos marcados con Tc 99m mediante inyección intravenosa. Administre la suspensión de leucocitos marcados con Tc 99m utilizando una aguja calibre 19 tan pronto como sea posible después de marcado. Se pueden obtener imágenes dinámicas durante los primeros 60 minutos después de la inyección para evaluar la depuración pulmonar y visualizar la migración celular inmediata.

Se deben obtener imágenes estáticas de media hora a una hora y media después, de 2 a 4 horas y, si fuera necesario, de 18 a 24 horas después de la inyección para detectar la acumulación focal de actividad. Se deben tomar precauciones para distinguir entre la localización de leucocitos y la biodistribución normal.

Formas de dosificación y concentración

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para un paciente adulto, el rango de dosis de inyección intravenosa recomendada para exametazima de tecnecio Tc 99m leucocitos marcados es de 259 a 925 megabecquerelios (MBq) [7 a 25 milicurios (mCi)].

Drax ExametazimeTM es un kit que contiene cinco (5) viales monodosis. Cada vial de vidrio transparente de 10 ml contiene una mezcla liofilizada no radiactiva de: 0,5 mg de exametazima, 7,6 mcg de cloruro estannoso dihidrato (mínimo estaño estannoso 0,6 mcg; estaño estannoso y estaño total máximo 4 mcg por vial) y 4,5 mg de cloruro de sodio, sellado en atmósfera de nitrógeno con cierre de goma.

Cuando se reconstituya con el eluato de tecnecio Tc 99m, cada vial contendrá una sustancia extraña, transparente e incolora. solución libre de partículas de 370 MBq hasta 2000 MBq (10 mCi hasta 54 mCi) [74 - 370 MBq / mL (2 - 10 mCi / ml)]. La solución radiactiva producida se utilizará para el marcaje de leucocitos antes de la administración intravenosa al paciente

Reacciones Adversas

Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad, posiblemente de carácter anafiláctico, después de la administración de leucocitos marcados con Tc 99m y preparados con exametazima de Tc 99m.

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad (incluye sarpullido, eritema, urticaria, angioedema, prurito), reacción o shock anafilactoides.

Trastorno del sistema nervioso

Dolor de cabeza, mareos, parestias

Trastornos vasculares

Sofocos

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Afecciones asténicas (por ejemplo, malestar general, fatiga).

En caso de que se produzcan efectos secundarios tras la administración de radiofármacos, los usuarios deben asegurarse de disponer de un tratamiento médico adecuado al momento de administrar un radiofármaco al paciente. Se solicita a los usuarios que informen a Jubilant DraxImage Inc. Cualquier caso de sospecha de

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones adversas al fármaco o efectos secundarios asociados con el uso de este producto.

3.1.13.2 INFLACOR® RETARD

Expediente : 20001727
Radicado : 20191144339
Fecha : 29/07/2019
Fecha C.R. : 29/06/2022
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 2 mL de suspensión contiene betametasona sodio fosfato 7,9 mg equivalente a betametasona base 6 mg; betametasona acetato 6 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras), para el producto Inflacor Retard inyectable 2 ml radicado 20191144339 de 29/07/2019.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 2 mL de suspensión contiene betametasona sodio fosfato 7,9 mg equivalente a betametasona base 6 mg; betametasona acetato 6 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión inyectable

INDICACIONES:

Indicado en las afecciones que responden al tratamiento local o sistémico con corticosteroides cuando se requiere un efecto sostenido (en su caso, como complemento del tratamiento base) y cuando el tratamiento oral o local no es posible o es insuficiente, por ejemplo:

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- inyección intramuscular en afecciones alérgicas, dermatológicas, reumáticas, y en otras afecciones que responden a los corticosteroides sistémicos;
- inyección directa en los tejidos afectados en bursitis y en trastornos inflamatorios asociados a tendones, tales como tenosinovitis, y en trastornos inflamatorios del músculo, tales como fibrosis y miositis;
- inyección intraarticular y periarticular en artritis reumatoide y artrosis;
- inyección intralesional en diversas afecciones dermatológicas y en ciertos trastornos inflamatorios y quísticos del pie.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes:

- ☐ que son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación.
- ☐ con herpes simple en el ojo
- ☐ con infecciones fúngicas sistémicas
- ☐ con vaccinia
- ☐ con paludismo cerebral
- ☐ en la púrpura trombocitopénica idiopática cuando se administra por vía intramuscular.

La terapia con corticosteroides regionales está contraindicada en áreas que están localmente infectadas, aunque la infección en otras partes del cuerpo no es una contraindicación para el uso de corticosteroides por vía regional.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

General

La técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de la inyección. No está autorizado para uso intravenoso o subcutáneo.

Después de la inyección intraarticular, una parte de la dosis administrada se absorbe sistemáticamente. En pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides perorales y parenterales, especialmente aquellos que reciben dosis altas, se debe considerar la absorción sistémica del fármaco al determinar la dosis intraarticular.

En pacientes en terapia con corticosteroides sometidos a un estrés inusual, se puede recomendar un aumento de la dosis de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la condición bajo tratamiento; cuando es posible reducir la dosis, la reducción debe ser gradual.

Con la terapia a largo plazo con corticosteroides, se debe considerar la transferencia de la administración parenteral a la oral después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales.

Aconseje a los pacientes que informen a los médicos sobre el uso previo de corticosteroides.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones de la artrosis pueden aumentar la destrucción de las articulaciones. Evite inyectar corticosteroides directamente en la sustancia de los tendones porque se ha producido una aparición tardía de la rotura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroides intraarticulares, el paciente debe tener cuidado para evitar el uso excesivo de la articulación en la que se ha obtenido un beneficio sintomático.

Es necesario examinar cualquier líquido articular presente para descartar un proceso séptico. Debe evitarse la inyección local en una articulación previamente infectada. Un marcado aumento del dolor y la hinchazón local, una mayor restricción del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si se confirma el diagnóstico de sepsis, se debe instituir una terapia antimicrobiana apropiada.

Carcinogénesis

Se ha informado que el sarcoma de Kaposi ocurre en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, con mayor frecuencia por afecciones crónicas. La interrupción de los corticosteroides puede resultar en una mejoría clínica.

Cardiovascular

Los informes de la literatura sugieren una asociación aparente entre el uso de corticosteroides y la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente; por lo tanto, la terapia con corticosteroides debe usarse con mucha precaución en estos pacientes.

Como puede ocurrir retención de sodio con edema resultante y pérdida de potasio en pacientes que reciben corticosteroides, estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión.

Endocrino y Metabolismo

Las dosis medias y grandes de corticosteroides pueden causar elevación de la presión arterial, retención de sodio, agua y aumento de la excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con los derivados sintéticos, excepto cuando se usan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y la administración de suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria inducida por fármacos puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis.

Tal insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de suspender el tratamiento; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese período, se debe reinstituir la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, es posible que deba aumentarse la dosis. Dado que la secreción de mineralocorticoides puede verse afectada, se debe administrar sal y/o un mineral o corticosteroide al mismo tiempo. Hay un mayor efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo. El aclaramiento metabólico de los corticosteroides disminuye en pacientes hipotiroideos y aumenta en pacientes hipertiroideos. Los cambios en el estado de la tiroides del paciente pueden requerir un ajuste en la dosis.

Los corticosteroides disminuyen la formación ósea y aumentan la resorción ósea tanto a través de su efecto sobre la regulación del calcio (es decir, disminuyendo la absorción y aumentando la excreción) como inhibiendo la función de los osteoblastos. Esto, junto con una disminución en la matriz proteica del hueso secundaria a un aumento en el catabolismo proteico y una producción reducida de hormonas sexuales, puede conducir a la inhibición del crecimiento óseo en pacientes pediátricos y al desarrollo de osteoporosis a cualquier edad. Se debe prestar especial atención a los pacientes con mayor riesgo de osteoporosis (es decir, mujeres posmenopáusicas) antes de iniciar la terapia con corticosteroides.

La embolia grasa se ha informado como una posible complicación del hipercorticismismo.

Se han informado crisis de feocromocitoma, que pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides solo deben administrarse a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado después de una evaluación apropiada de riesgo/beneficio.

Gastrointestinal

Los corticosteroides deben usarse con precaución en: colitis ulcerosa inespecífica, si hay probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena; diverticulitis; anastomosis intestinales frescas; úlcera péptica activa o latente.

Hematológico

Use ácido acetilsalicílico (ASA, aspirina) con precaución junto con corticosteroides en hipoprotrombinemia.

Hepático/Biliar/Pancreático

Hay un mayor efecto de los corticosteroides en pacientes con cirrosis.

Inmune

Se han producido casos raros de reacciones anafilactoides/anafilácticas con posibilidad de shock en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides. Se deben tomar las medidas de precaución adecuadas con los pacientes que tienen antecedentes de reacciones alérgicas a los corticosteroides.

Durante la terapia con corticosteroides, los pacientes no deben vacunarse contra la viruela debido a las posibles complicaciones. No se deben realizar otros procedimientos de inmunización en pacientes que reciben corticosteroides,

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



especialmente en dosis altas, debido a los posibles peligros de complicaciones neurológicas y falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, se pueden realizar procedimientos de inmunización en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides para que eviten la exposición a la varicela o el sarampión y, si se exponen, que obtengan atención médica. Esto es de particular importancia en los niños.

Los pacientes que toman corticosteroides son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber disminución de la resistencia e incapacidad para localizar la infección cuando se usan corticosteroides. Si se deben usar corticosteroides en presencia de infecciones bacterianas, instituya una terapia antiinfecciosa vigorosa apropiada.

La infección con cualquier patógeno (viral, bacteriano, fúngico, protozooario o helmíntico) en cualquier parte del cuerpo puede estar asociada con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores. Estas infecciones pueden ser de leves a graves. Con dosis crecientes de corticosteroides, aumenta la tasa de aparición de complicaciones infecciosas.

Los corticosteroides pueden exacerbar las infecciones fúngicas sistémicas y, por lo tanto, no deben usarse en presencia de tales infecciones a menos que sean necesarios para controlar las reacciones a los medicamentos. Se han notificado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido de agrandamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva.

El uso de corticosteroides puede provocar la activación de la enfermedad latente o una exacerbación de infecciones intercurrentes debidas a patógenos, incluidas las causadas por *Ameba*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis* y *Toxoplasma*.

Se recomienda descartar amebiasis latente o amebiasis activa antes de iniciar la terapia con corticosteroides en cualquier paciente que haya pasado un tiempo en los trópicos o en cualquier paciente con diarrea inexplicable.

De manera similar, los corticosteroides deben usarse con mucho cuidado en pacientes con infestación conocida o sospechada de *Strongyloides* (lombriz). En tales pacientes, la inmunosupresión inducida por corticosteroides puede provocar hiperinfección por *Strongyloides* y diseminación con migración larvaria generalizada, a menudo acompañada de enterocolitis grave y septicemia por gramnegativos potencialmente fatal.

La varicela y el sarampión pueden tener un curso más grave o incluso fatal en pacientes que toman corticosteroides. En pacientes que no hayan tenido estas enfermedades, se debe tener especial cuidado para evitar la exposición. Tampoco se conoce la contribución al riesgo de la enfermedad subyacente y/o del tratamiento previo con corticosteroides.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se expone a la varicela, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina contra la varicela zoster (IGVZ). Si se expone al sarampión, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina (IG). Si se desarrolla varicela, se debe considerar el tratamiento con agentes antivirales.

El uso de corticosteroides en la tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroide se utiliza para el manejo junto con un régimen antituberculoso adecuado. Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, es necesaria una estrecha observación ya que puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se usa rifampicina en un programa quimioprofiláctico, se debe considerar su efecto potenciador sobre el aclaramiento hepático metabólico de los corticosteroides; puede ser necesario un ajuste en la dosis de corticosteroides.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Los corticosteroides pueden afectar la prueba de nitroazul de tetrazolio para detectar infecciones bacterianas y producir resultados falsos negativos.

Es posible que se requieran ajustes de dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y la exposición del paciente a estrés emocional o físico, como infección grave, cirugía o lesión. Puede ser necesaria la monitorización hasta un año después de la interrupción de la terapia con corticosteroides a largo plazo o en dosis altas.

Neurológico

Se han informado eventos neurológicos graves, algunos con resultado de muerte, con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos informados incluyen, entre otros, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical y accidente cerebrovascular. Estos eventos neurológicos graves se han informado con y sin el uso de fluoroscopia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración epidural de corticosteroides, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Los resultados de un estudio único, multicéntrico, aleatorizado y controlado con otro corticosteroide, el hemisuccinato de metilprednisolona, mostraron un aumento de la mortalidad temprana (a las 2 semanas) y la mortalidad tardía (a los 6 meses) en pacientes con trauma craneal que habían recibido etilprednisolona, en comparación con placebo. No se han establecido las causas de mortalidad en el grupo de metilprednisolona. Es de destacar que este estudio excluyó a los pacientes que se consideró que tenían una indicación clara para los corticosteroides.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Oftalmológico

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), aumento de la presión intraocular y glaucoma

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debidas a hongos o virus. El examen oftalmológico debe realizarse periódicamente, especialmente en pacientes en terapia a largo plazo (más de seis semanas). Los pacientes en terapia a largo plazo deben controlar la presión intraocular.

Se pueden informar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la remisión del paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas de las alteraciones visuales, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

No se recomienda el uso de corticoides orales en el tratamiento de la neuritis óptica y puede aumentar el riesgo de nuevos episodios.

Psiquiátrico

Pueden aparecer trastornos psíquicos cuando se usan corticosteroides, que van desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión severa hasta manifestaciones francamente psicóticas. Además, la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas pueden verse agravadas por los corticosteroides.

Renal

Como puede ocurrir retención de sodio con edema resultante y pérdida de potasio en pacientes que reciben corticosteroides, estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Salud Reproductiva

Fertilidad

Se ha demostrado que los corticosteroides alteran la fertilidad en estudios con animales. Los esteroides pueden aumentar o disminuir la motilidad y el número de espermatozoides en algunos pacientes.

Sensibilidad/Resistencia

Debido a que se han producido casos raros de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroides parenterales, se deben tomar las medidas de precaución adecuadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier fármaco.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

Dado que no se han realizado estudios adecuados de reproducción humana con corticosteroides, el uso de estos medicamentos durante el embarazo o en mujeres en edad fértil requiere que se sopesen los posibles beneficios del medicamento frente a los riesgos para la madre y el embrión, el feto o el bebé.

Los corticosteroides atraviesan la barrera placentaria.

Cuando las madres recibieron inyecciones de betametasona prenatalmente, los bebés sufrieron una supresión transitoria de la hormona de crecimiento fetal y

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presumiblemente de aquellas hormonas pituitarias que regulan la producción de corticosteroides tanto en la zona definitiva como en la fetal de las glándulas suprarrenales fetales. Sin embargo, la supresión de la hidrocortisona fetal no interfirió con las respuestas de la hipófisis adrenocortical al estrés después del nacimiento.

Los bebés nacidos de madres que recibieron dosis de corticosteroides durante la mayor parte o parte de su embarazo deben ser examinados cuidadosamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal y la posible ocurrencia muy rara de cataratas congénitas.

Las mujeres que han estado tomando corticosteroides durante el embarazo deben ser monitoreadas durante y después del trabajo de parto y el parto para detectar cualquier indicación de insuficiencia suprarrenal debido al estrés asociado con el parto.

Los corticosteroides no están indicados en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina después del parto y no deben administrarse a mujeres embarazadas con preeclampsia, eclampsia o evidencia de daño placentario.

Los estudios han demostrado un aumento del riesgo de hipoglucemia neonatal después de la administración prenatal de un ciclo corto de betametasona a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío.

Lactancia materna

Los corticosteroides aparecen en la leche materna de madres lactantes. Debido al potencial de efectos adversos en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Pediatría

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de los lactantes y niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular, Intraarticular e intralesional

DOSIFICACIÓN:

Consideraciones de dosificación

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la gravedad del cuadro, la respuesta obtenida y la tolerancia del paciente al corticoide. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se observe una respuesta satisfactoria. Si no se presenta una respuesta clínica satisfactoria después de un período de tiempo razonable, se debe suspender el tratamiento e iniciar otra terapia adecuada.

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



☐ Para efecto sistémico

El tratamiento se inicia con 1 mL por vía intramuscular en la mayoría de las condiciones y se repite semanalmente, o con más frecuencia, si es necesario. En enfermedades graves, como el estado asmático o el lupus eritematoso diseminado, inicialmente se pueden requerir 2 ml. En trastornos dermatológicos, que incluyen neurodermatitis, psoriasis, liquen plano hipertrófico, liquen simple, eccema, dermatitis de contacto y dermatitis medicamentosa, la dosis intramuscular suele ser de 1 ml a intervalos de 3 días a una semana. En los trastornos de las vías respiratorias, como el asma bronquial, la fiebre del heno, la bronquitis alérgica y la rinitis alérgica perenne, la dosis intramuscular suele ser de 1 a 2 ml a intervalos semanales. La bursitis se puede tratar con inyecciones intramusculares de 1 ml repetidas semanalmente si es necesario.

☐ Para efecto local

En bursitis aguda (subdeltoidea, subacromial y prerrotuliana), una inyección intrabursal de 1 ml alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en pocas horas. Por lo general, se requieren varias inyecciones intrabursales a intervalos de 1 a 2 semanas en la bursitis aguda recurrente y en las exacerbaciones agudas de la bursitis crónica. Se puede esperar un alivio parcial del dolor y cierto aumento de la movilidad en ambas condiciones después de 1 o 2 inyecciones. En tendinitis, miositis, fibrositis, tenosinovitis, peritendinitis y afecciones inflamatorias periarticulares, en la mayoría de los casos se administran 3 o 4 inyecciones locales de 1 ml cada una a intervalos de 1 a 2 semanas entre inyecciones. La inyección debe realizarse en las vainas del tendón afectado en lugar de en los propios tendones. En condiciones inflamatorias periarticulares, se debe infiltrar el área dolorosa. En los ganglios de las cápsulas articulares, se inyectan 0,5 ml directamente en los quistes ganglionares. En la artritis reumatoide y la osteoartritis, el alivio del dolor, las molestias y la rigidez pueden experimentarse de 2 a 4 horas después de la inyección intraarticular. Usando una técnica estéril, se inserta una aguja de calibre 20 a 24 en una jeringa vacía para aspiración en la cavidad sinovial y se extraen unas gotas de líquido sinovial para confirmar que la aguja está en la articulación. La jeringa de aspiración se reemplaza por la jeringa que contiene BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO y luego se realiza la inyección en la articulación (ver Tabla 1).

Tabla 1 – Inyección intraarticular de BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO

Tamaño de la articulación	Ubicación	Dosis (mL)
Muy grande	Cadera	1.0 a 2.0
Largo	Rodilla	1.0

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Tobillo Hombro	
Medio	Codo Muñeca	0,5 a 1,0
Pequeño (Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular)	Mano Tórax	0,25 a 0,5

Si el médico desea administrarlo con un anestésico local, puede mezclarlo en la jeringa con un volumen igual de clorhidrato de lidocaína al 1% o al 2%, clorhidrato de procaína o anestésicos locales similares utilizando formulaciones que no contengan parabenos. Deben evitarse los anestésicos que contienen metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida se extrae primero del vial a la jeringa. Luego se introduce el anestésico local y se agita brevemente la jeringa. No inyecte anestesia local en el vial de BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO.

Las condiciones dermatológicas que han respondido al tratamiento intralesional con BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO incluyen: neurodermatitis localizada, psoriasis, eccema numular, alopecia areata, liquen plano hipertrófico, liquen simple circunscrito, queloides y lupus eritematoso discoide crónico.

☐ En tratamiento intralesional

Se inyecta 0,2 mL de BETAMETASONA BASE + BETAMETASONA ACETATO por vía intradérmica (no s.c.) por cm² de lesión utilizando una jeringa de tuberculina con una aguja de 13 mm de calibre 25. Se debe tener cuidado de depositar un depósito uniforme de medicamento por vía intradérmica. Se recomienda un total de no más de 1 ml a intervalos semanales.

INTERACCIONES:

Los medicamentos enumerados en esta tabla se basan en informes de casos o estudios de interacción de medicamentos, o interacciones potenciales debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción (es decir, aquellos identificados como contraindicados).

Tabla 3 - Interacciones farmacológicas establecidas o potenciales

[Nombre propio/común]	Efecto	Comentario clínico
-----------------------	--------	--------------------

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inductores de enzimas hepáticas, por ejemplo, ☐ barbitúricos ☐ fenitoína ☐ carbamazepina ☐ rifampicina	Mejorar el metabolismo y la eliminación de los corticosteroides	El uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina puede mejorar el metabolismo y la depuración de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.
Estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales	Efectos excesivos de los corticosteroides	Los pacientes que reciben tanto un corticosteroide como un estrógeno deben ser observados por efectos excesivos de los corticosteroides.
Inyección de anfotericina B y agentes reductores de potasio	Mejora la hipocalcemia	El uso concomitante de corticosteroides con diuréticos que reducen el potasio puede aumentar la hipopotasemia. El uso concomitante de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad digital asociada con la hipopotasemia. Los corticosteroides pueden aumentar la depleción de potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia de medicamentos, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.
Anticoagulantes orales	Aumentar o disminuir los efectos anticoagulantes.	El uso concomitante de corticosteroides con anticoagulantes de tipo cumarínico puede aumentar o disminuir los efectos

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		anticoagulantes, lo que posiblemente requiera un ajuste de la dosis.
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Aumento de la incidencia o aumento de la gravedad de la ulceración gastrointestinal	Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos con los glucocorticosteroides pueden provocar una mayor aparición o gravedad de las úlceras gastrointestinales. Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones de salicilatos en sangre. El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución junto con corticosteroides en la hipoprotrombinemia.
Antidiabéticos	Aumentar la concentración de glucosa en sangre	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre, es posible que sea necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos.
Somatotropina	Inhibir la respuesta a la somatotropina	La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.
Aminoglutetimida	Pérdida de la supresión suprarrenal inducida por corticosteroides	La aminoglutetimida puede conducir a una pérdida de la supresión suprarrenal inducida por corticosteroides.
Antibióticos	Disminución del aclaramiento de corticosteroides	Se ha informado que los antibióticos macrólidos causan una disminución significativa en la eliminación de corticosteroides.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticolinesterasas	Producir debilidad severa en pacientes con miastenia gravis	El uso concomitante de agentes anticolinesterásicos y corticosteroides puede producir debilidad severa en pacientes con miastenia grave. Si es posible, los agentes anticolinesterásicos deben retirarse al menos 24 horas antes de iniciar la terapia con corticosteroides.
Fármacos antituberculosos	Disminuir las concentraciones séricas de isoniazida	Las concentraciones séricas de isoniazida pueden disminuir.
Colestiramina	Aumentar el aclaramiento de corticoides	La colestiramina puede aumentar el aclaramiento de los corticosteroides.
Ciclosporina	Aumento de la actividad tanto de la ciclosporina como de los corticosteroides	Puede ocurrir un aumento de la actividad tanto de la ciclosporina como de los corticosteroides cuando los dos se usan al mismo tiempo. Se han informado convulsiones con este uso concurrente.
Inhibidores fuertes de CYP3A4	Aumento de la exposición a los corticosteroides	Los corticosteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP 3A4. Se ha informado que el ketoconazol disminuye el metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides. La coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede provocar

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, la posibilidad de un mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides. Considere el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos de los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.
Vacunas	Respuesta disminuida a toxoides y vacunas vivas o inactivadas.	Los pacientes que reciben terapia prolongada con corticosteroides pueden mostrar una respuesta disminuida a los toxoides y vacunas vivas o inactivadas debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos. Los corticosteroides también pueden potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas atenuadas. La administración rutinaria de vacunas o toxoides se debe diferir hasta que se interrumpa la terapia con corticosteroides, si es posible.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen de reacciones adversas

Ha habido algunos casos de depósito de cristales, pero ningún informe de formación de hoyuelos en la piel después de la inyección intradérmica. Sin embargo, debido a que la formación de hoyuelos en la piel es atribuible a la atrofia de la grasa subcutánea y se observa con otros corticosteroides inyectables, se debe evitar la inyección subcutánea. No se ha informado dolor.

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dermatológico: deterioro de la cicatrización de heridas; atrofia de la piel; piel fina y frágil; petequias y equimosis; eritema facial; aumento de la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas cutáneas; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico, hiperpigmentación, hipopigmentación, atrofia subcutánea, atrofia cutánea; Sarcoma de Kaposi.

Endocrino: irregularidades menstruales; desarrollo del estado cushingoide; supresión del crecimiento en niños; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en momentos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus latente, aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos. Se ha informado hipoglucemia neonatal después de la administración prenatal.

Trastornos de líquidos y electrolitos: retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipopotasémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Gastrointestinales: hipo, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: absceso estéril, exacerbación posterior a la inyección (después del uso intraarticular).

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, reacciones anafilactoides e hipotensivas o de tipo shock.

Metabólico: balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico

Musculoesquelético: debilidad muscular, miopatía por corticosteroides, pérdida de masa muscular; agravamiento de los síntomas miasténicos en la miastenia gravis; osteoporosis; fracturas vertebrales por compresión; necrosis aséptica de cabezas femorales y humerales; fractura patológica de huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas), artropatía tipo Charcot.

Neurológicos: convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) generalmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Oftálmica: cataratas subcapsulares posteriores; aumento de la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, casos de ceguera asociados con la terapia intralesional alrededor de la cara y la cabeza, visión borrosa.

Psiquiátricos: euforia, cambios de humor; depresión severa a manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; hiperirritabilidad; insomnio.

Trastornos vasculares: tromboembolismo.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

9.1.3.0.N20

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar al presente concepto la información farmacológica allegada mediante radicado 20191144339

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 PROPOFOL

Radicado : 20221121530
Fecha : 21/06/2022
Interesado : PATRICIA VÉLEZ CAMACHO / GRUPO DE APOYO A LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la petición presentada por el interesado respecto al principio activo Propofol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que con base en el numeral 3 del artículo 6 de Resolución 0315 de 2020 se le solicita al interesado allegar evidencia científica que soporte la solicitud de inclusión del principio activo Propofol en el listado de medicamentos de control especial, teniendo en cuenta que no se encuentra incluido en el listado de Acuerdos internacionales.

3.3.2. ABIRATERONA y BICALUTAMIDA

Radicado :20221139025
Fecha :08 /07/ 2022
interesado : Rubby Aristizabal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora resolver los siguientes interrogantes:

- ¿Cuáles fueron los criterios de inclusión para incluir el principio activo Abiraterona en el “LISTADO DE MEDICAMENTOS PARA LOS CUALES ES EXIGIBLE LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA (BE)” del Anexo Técnico de la Resolución 1124 de 2016?
- ¿Cuáles fueron los criterios de inclusión para incluir el principio activo Bicalutamida en el “LISTADO DE MEDICAMENTOS PARA LOS CUALES ES EXIGIBLE LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA (BE)” del Anexo Técnico de la Resolución 1124 de 2016?

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada su solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa que los criterios de inclusión de los principios activos ABIRATERONA y BICALUTAMIDA, fueron definidos con base en lo estipulado en la Resolución 1400 de 2001 que establece que es la Sala Especializada de Medicamentos la que define cuáles son los grupos terapéuticos y las formas farmacéuticas que se les aplica la demostración de Bioequivalencia y Biodisponibilidad (*Artículo 3. Estudios de Biodisponibilidad absoluta y Artículo 5. Grupos farmacológicos que deben presentar estudios de Bioequivalencia*) y el Acta 19 del 2002, numeral 2.3.13. donde se definieron aquellos principios activos y grupos farmacológicos para los cuales es exigible la presentación de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, encontrándose el grupo de los antineoplásicos, a los que pertenecen los principios activos consultados. Asimismo, para esta selección se tuvo en cuenta el riesgo sanitario de los productos como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF) y la información farmacológica de las moléculas. Luego de que se definieron los grupos terapéuticos, se tuvieron en cuenta los activos que estaban disponibles en el mercado, creándose así el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 YMM1

Expediente : 20201632
Radicado : 20211081826
Fecha : 18/07/2022
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Composición:

Cada mililitro contiene Citrato de ytrio (Y-90) 37 a 370 MBq

Forma farmacéutica: Suspensión Coloidal para inyección local

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y conceptuar si el principio activo Citrato de ytrio (90Y) coloidal, en las concentración y forma farmacéutica descritas, es una nueva entidad química para efectos de inclusión en listado de normas farmacológicas. Lo anterior teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.5.1., Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica, Expediente: 20201632:

CONCEPTO: (...). *"El ytrio 90 ya está incluido en normas farmacológicas; el interesado presenta una nueva forma farmacéutica, con diferente sal y*

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concentración de ytrio 90, por lo cual no amerita declaración de nueva entidad química" y protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002. Tampoco cumple requisitos para ser incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.5.1.

CONCEPTO: (...). "El ytrio 90 ya está incluido en normas farmacológicas; el interesado presenta una nueva forma farmacéutica, con diferente sal y concentración de ytrio 90, por lo cual no amerita declaración de nueva entidad química" y protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002..."

La Sala recomienda incluir en la norma farmacológica 5.3.0.0.N20

V10AA01	Citrato de ytrio (90Y) coloidal	Suspensión inyectable	37 a 370 MBq /1 ml
---------	------------------------------------	--------------------------	--------------------

Siendo las 16:00 del día 19 de abril de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNIMB- INVITADO
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL**



LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29