



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 22 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04 Y 05 DE NOVIEMBRE DE 2021
SESIÓN DEL 11, 12 Y 13 DE OCTUBRE DE 2021 PRIMERA PARTE

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 21 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 ERLOTINIB 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS ERLOTINIB 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20152742 / 20152880
Radicado : 20181212359 / 20201174412 / 20181214448 / 20201167396
Fecha : 25/09/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : REMEDICA LTD DE LIMASSOL (CHIPRE)

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 100mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007154 y 2020007155 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEM numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2019 SEM numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos: erlotinib 150mg tabletas recubiertas y erlotinib 100mg tabletas recubiertas, fabricados por Remedica Ltd de Limassol (Chipre). El de mayor concentración (150mg), comparado frente al producto de referencia Tarceva® 150mg erlotinib tabletas recubiertas, fabricado por Roche Products Limited de Alemania. La negación se fundamenta en el hecho de no haber presentado el ensayo de determinación del límite de detección en la validación bioanalítica. Adicionalmente, el cálculo del valor de f2 presentado en el software DDSolver 1.0 no cumple con el criterio de similitud de perfiles, el mismo fue reportado con cálculos comparativos de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



6 unidades del medicamento de referencia frente a 6 unidades del medicamento test. Finalmente, no fueron allegadas las validaciones completas de los perfiles de disolución con y sin surfactante, a los tres valores de pH (1,2; 4,5 y 6,8), ni se allegaron los datos primarios de las validaciones solicitadas.

3.1.7.2 ERLOTINIB 100 MG

Expediente : 20146016
Radicado : 20181110872 / 20201251857 / 20211026472 / 20211034469
Fecha : 25/02/2021
Interesado : Cipla LTD.
Fabricante : Cipla LTD.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021000191 de 6 de Enero de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del acta 25 de 2019 SEM numeral 3.1.7.7., teniendo en cuenta que no allegó validaciones independientes para cada pH. Aun cuando en el recurso allegó datos de especificidad en cada medio, estos no se consideran parámetros suficientes para garantizar validez del método analítico a cada medio de los diferentes pH. Por lo tanto, la Sala recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto ERLOCIP 100 (Erlotinib 100 mg) fabricado por Cipla Limited, .Verna Goa-403722 India frente al biolote de Erlotinib 150 mg Tabletas fabricado por Cipla Limited.

3.1.7.3. RAGILEG® 1 MG

Expediente : 20153210
Radicado : 20191215296 / 20201244942 / 20211048744 / 20211084247 / 20211161629
Fecha : 13/08/2021
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013520 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.47, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.47, la Sala Especializada de Medicamentos - SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vitro para los productos RAGILEC® 0,5 mg y 1,0 mg TABLETAS fabricados por LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en Calle 18 No. 68B-50 Bogotá, Colombia, frente al producto de referencia AZILECT® 0,5 y 1,0 mg de TEVA PHARMACEUTICAL.

3.1.7.4 MARTESIA® 25 MG

Expediente : 20015000
Radicado : 20201258606 / 20211126741
Fecha : 29/06/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : MEGA LABS S.A (URUGUAY)

Composición:
Cada cápsula dura contiene pregabalina 25mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
2. **Aclarar el tamaño del Lote industrial del producto test empleado en el desarrollo de los perfiles de disolución. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la**

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
3. Demostrar que el uso de todos los excipientes incluidos en la formulación del producto multifuente están bien establecidos y que los excipientes utilizados no conducirán a diferencias entre el producto de referencia y el multifuente con respecto a los procesos que afectan la absorción o que puedan dar lugar a interacciones que alteren la farmacocinética del IFA. (Numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). En ese sentido, la formula cuali-cuantitativa allegada para el producto de estudio contiene excipientes críticos como Laurilsulfato de Sodio, que podría afectar la biodisponibilidad del IFA. Tener en cuenta que de acuerdo con la norma en mención; además de la comparación de los perfiles de disolución, también es necesario evaluar los excipientes de la formulación comprendiendo que los excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.
 4. Allegar certificación que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in vitro se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se allegó certificado de BPM del centro, sin embargo no es claro si en la visita para la certificación se evaluó lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución de acuerdo con lo establecido en la circular No. 1000-113-18.
 5. Allegar perfiles de disolución del producto de estudio a pH 1.2, 4.5 y 6.8; completos a los diferentes puntos de tiempo según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.6. dado que los perfiles de disolución allegados corresponden solo a un tiempo de 15 minutos. Adicionalmente, se requiere que los perfiles de disolución sean realizados en una fecha posterior al desarrollo de la validación analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados. Los perfiles de disolución allegados en los folios 50 - 63 corresponden a una fecha previa al desarrollo de la validación analítica (fecha de emisión del informe INF-1190: 08/2020). Así mismo, debe allegar Cromatogramas de los perfiles de disolución (mínimo 20%).
 6. Allegar certificados de calidad del producto de referencia y producto de estudio empleados en el desarrollo del estudio in vitro.
 7. Allegar los datos experimentales de los perfiles de solubilidad del producto de estudio realizados en el rango de pH de 1.2 a 7.5 conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
 8. Allegar el soporte bibliográfico de permeabilidad referenciado conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 la Resolución 1124 de 2016.
 9. Allegar certificado de calidad de los estándares empleados en el desarrollo de los perfiles de disolución.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Allegar resultados del parámetro de robustez de la validación analítica de perfiles de disolución de pH 1.2, 4.5 y 6.8.

3.1.7.5 DESVENLAFAXINA 50 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20196790
Radicado : 20201258772
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 50mg de desvenlafaxina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

- **Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió los estudios P12/16 y P13/16 para la determinación de desvenlafaxina en plasma humano de voluntarios sanos en las condiciones de ayunas y alimentados respectivamente, realizado en Biocinese – Centro de Estudios Biofarmacêuticos (Toledo-PR).**
- **Allegar copia de los cálculos realizados para determinar el tamaño de las muestras para los estudios P12/16 y P13/16, incluir los artículos científicos revisados como soporte para dicha estimación.**
- **Aclarar cuál es el tamaño industrial del medicamento test, lote 1405002358. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “*un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.*”**
- **Aclarar cómo fueron determinados en la validación bioanalítica RV107, los parámetros: Limite de detección, Limite de Cuantificación, Estabilidad del analito en el equipo (automuestreador), Estabilidad del analito en muestras procesadas y Porcentaje de recuperación.**

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.7.6 DESVENLAFAXINA 100 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20196819
Radicado : 20201258798
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 100mg de desvenlafaxina

Forma farmacéutica: tabletas de liberación prolongada

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

- Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió los estudios P14/16 y P15/16 para la determinación de desvenlafaxina en plasma humano de voluntarios sanos en las condiciones de ayunas y alimentados respectivamente, realizado en Biocinese – Centro de Estudios Biofarmacéuticos (Toledo-PR).
- Allegar copia de los cálculos realizados para determinar el tamaño de las muestras para los estudios P14/16 y P15/16, incluir los artículos científicos revisados como soporte para dicha estimación.
- Aclarar cuál es el tamaño industrial del medicamento test, lote 1405002363. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*
- Aclarar cómo fueron determinados en la validación bioanalítica RV107, los parámetros: Limite de detección, Limite de Cuantificación, Estabilidad del analito en el equipo (automuestreador), Estabilidad del analito en muestras procesadas y Porcentaje de recuperación.

**3.1.7.7 TYKOSAT® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS
TYKOSAT® 70 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Expediente : 20198759
Radicado : 20211042688
Fecha : 08/03/2021
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene dasatinib 50mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en el momento que se realizó el estudio ya que el certificado que allega es posterior, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Teniendo en cuenta el tamaño de lote del producto se recuerda que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1.**
- **Aclarar porque en el folio 29 del informe de los perfiles in-vitro el título indica 7.0.B Comparative Dissolution Results for Dasatinib tablets 140mg Vs 80mg (Dissolution médium:pH 4.5 Acetato Buffer) sin embargo se está evaluando es la concentración de 100mg.**
- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema de la validación de los perfiles de disolución.**

3.1.7.8 APIXABAN 2.5 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20198944
Radicado : 20211044948
Fecha : 10/03/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene apixaban 2.5 mg

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

Estudio In-vitro

1. **Allegar el informe de la validación de procesos en la transferencia de tecnología de la planta Zentiva k.s. a la planta Sanofi Colombia.**
2. **Aclarar el tamaño de Lote industrial a elaborar en la nueva planta Sanofi Colombia.**

3.1.7.9 APIXABAN 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20198955
Radicado : 20211045291
Fecha : 10/03/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : ZENTIVA, K.S. PRAGA

Composición:
Cada tableta recubierta contiene apixaban 5,0 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

Estudio In-vivo

1. **Allegar la información de las auditorías realizadas por el patrocinador, según la resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estudio In-vitro

1. **Allegar el informe de la validación de procesos en la transferencia de tecnología de la planta Zentiva k.s. a la planta Sanofi Colombia.**
2. **Aclarar el tamaño de Lote industrial a elaborar en la nueva planta Sanofi Colombia.**

3.1.7.10. XITABINA 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155908
Radicado : 20181258999 / 20201010178 / 20201067542
Fecha : 31/03/2021
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante : SHILPA MEDICARE LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014254 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEM numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta 07 de 2019, numeral 3.1.7.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Capecitabina de 500mg tabletas fabricado por Shilpa Medicare Limited, India frente al producto de la referencia Xeloda de Roche.

3.1.7.11 METFORMINA TABLETAS 850 MG

Expediente : 19927063
Radicado : 20191243757 / 20211012743
Fecha : 28/01/2021
Interesado : Laboratorios Laproff S.A
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013490 emitido mediante Acta 12 del 2020 SEM, numeral 3.1.7.30, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.30, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución ya que no cumple con los requisitos para aplicar a bioexención.

3.1.7.12 LETROZOL 2,5 MG

Expediente : 20024551
Radicado : 20191225666 / 20211019873
Fecha : 08/02/2021
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia
Fabricante: KERN PHARMA S.L

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013922 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol 2.5 mg tabletas recubiertas fabricado por KERN PHARMA S.L España frente al producto de la referencia Femara ® 2.5mg de Novartis.

3.1.7.13 RASAGILINA 1MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20175165
Radicado : 20191256742 / 20201228689
Fecha : 03/12/2020
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Remedica Ltda

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013294 emitido mediante Acta. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.50, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el radicado número 20201228689 mediante el cual el interesado dio respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.50, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto Nagilina® Rasagilina 1mg tableta fabricada por Remedica Ltda de Chipre, el cual fue comparado frente al producto de referencia Azilect® Rasagilina 1mg tableta fabricado por Teva Pharma GmbH de Alemania. La negación se fundamenta en el hecho de no haber presentado el informe analítico en el cual se evidenciarían las condiciones, la metodología analítica aplicada y los resultados obtenidos para soportar los perfiles de disolución presentados. Adicionalmente, el interesado no allegó los soportes cromatográficos de los perfiles de disolución, ni los soportes cromatográficos de la validación de la metodología analítica en cantidad suficiente. Documentos tales que soportarían la validación analítica y la evaluación comparativa realizada junto con el informe analítico.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1 ABIRATERONA 250 MG

Expediente : 20195275
Radicado : 20211088141
Fecha : 05/05/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene abiraterona 250mg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamento recomienda requerir en el sentido de:

1. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.
2. Aclarar el país donde se desarrollará el estudio, toda vez que la Resolución 1124 de 2016 Art. 6 indica que todo estudio in vivo que se vaya a desarrollar en Colombia debe ser aprobado por el Invima, previo concepto del comité de ética de las instituciones investigadoras y de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.
3. Especificar en el protocolo el tamaño del lote del producto (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
4. Tomando como base el coeficiente de variación propuesto en el protocolo (folios 104-105), se considera que el tamaño de muestra debe ser mayor al propuesto. Por lo tanto, debe allegar la justificación para el número de sujetos previsto. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra.
5. Allegar soportes bibliográficos de estudios de bioequivalencia de Abiraterona Tabletas de donde se obtuvo la información del coeficiente de variación intrasujeto, necesario para el cálculo de tamaño muestral.
6. Aclarar cuál es la planta de Fabricación y dirección del producto test con el que se desarrollará el estudio. Así mismo allegar certificado BPM de éste sitio de fabricación
7. Incluir dentro de los criterios de exclusión, donación o pérdida de sangre.
8. Aclarar las calorías que serán administradas a los voluntarios por medio de las comidas establecidas en el protocolo, según lo indicado en el folio 103.
9. Aclarar en el protocolo (numeral 14. Parámetros de seguridad) cómo se reportará la frecuencia de aparición de los eventos adversos en el CFR.
10. Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA (Art. 6 Resolución 1124 de 2016).

11. Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participarán en el estudio.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 **ANGIOVAN® 100 MG** **ANGIOVAN® 50 MG**

Expediente : 20052504 / 20052505
Radicado : 2017137561 / 2017137564
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Grupo Registros Sanitarios

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de cilostazol
- Cada tableta contiene 100 mg de cilostazol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto allegada para el producto mediante escrito No. 2017137561 y 2017137564.

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

DOSIFICACIÓN

La dosis recomendada de cilostazol es de 100 mg dos veces al día.

Cilostazol se debe iniciar por médicos con experiencia en el manejo de la claudicación intermitente.

El médico debe volver a evaluar al paciente después de 3 meses de tratamiento con el objeto de interrumpir el tratamiento con cilostazol si se observa un efecto inadecuado o no se han mejorado los síntomas.

Para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, los pacientes que estén en tratamiento con cilostazol deben continuar con las modificaciones en su estilo de vida (abandono del tabaquismo y ejercicio), así como con sus intervenciones

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



farmacológicas (como por ej., tratamiento de reducción de lípidos y antiplaquetario). Cilostazol no es un sustituto de dichos tratamientos.

Se recomienda la reducción de la dosis a 50 mg dos veces al día en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, o medicamentos inhibidores potentes del CYP2C19, por ejemplo, omeprazol.

Pacientes de edad avanzada

No hay ningún requisito especial de la dosis para pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 25 ml/min. El cilostazol está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 25 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con hepatopatía leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave. Dado que el cilostazol es ampliamente metabolizado por las enzimas hepáticas, está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

INTERACCIONES

Inhibidores de la agregación plaquetaria

El cilostazol es un inhibidor de la PDE III con actividad antiplaquetaria. En un estudio clínico en el que participaron sujetos sanos, la administración de 150 mg dos veces al día de cilostazol durante cinco días no dio como resultado una prolongación del tiempo de hemorragia.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

La coadministración durante poco tiempo (≤ 4 días) de AAS y cilostazol sugirió un incremento del 23 - 25% en la inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por el difosfato de adenosina en comparación con la administración solo del AAS.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se observaron tendencias evidentes hacia un incremento de la frecuencia de los efectos adversos hemorrágicos en pacientes que recibieron el cilostazol y el AAS en comparación con pacientes que recibieron el placebo y dosis equivalentes de AAS.

Clopidogrel y otros fármacos antiplaquetarios

La administración concomitante de cilostazol y clopidogrel no afectó al recuento plaquetario, al tiempo de protrombina (TP) ni al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Todos los sujetos sanos del estudio presentaron una prolongación del tiempo de hemorragia al recibir solo clopidogrel y la administración concomitante del cilostazol no conllevó un efecto adicional relevante en la duración de la hemorragia. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con cualquier fármaco que inhiba la agregación plaquetaria. Se debe considerar la monitorización de los tiempos de hemorragia a intervalos.

Está contraindicado el tratamiento con cilostazol en pacientes en tratamiento con dos o más fármacos antiplaquetarios/anticoagulantes adicionales.

En el ensayo CASTLE, se observó una mayor tasa de hemorragias con el uso concomitante de clopidogrel, AAS y cilostazol.

Anticoagulantes orales como la warfarina

En un estudio clínico a dosis única, no se observaron la inhibición del metabolismo de la warfarina ni un efecto en los parámetros de coagulación (TP, TTPa, tiempo de hemorragia). Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que reciben cilostazol y algún fármaco anticoagulante y la monitorización continua para reducir la posibilidad de hemorragia.

Está contraindicado el tratamiento con cilostazol en pacientes que reciban dos o más fármacos antiplaquetarios/anticoagulantes adicionales.

Inhibidores de la enzima del citocromo P-450 (CYP)

Las enzimas del CYP (especialmente del CYP3A4 y del CYP2C19 y, en menor medida, del CYP1A2) metabolizan exhaustivamente el cilostazol. Parece ser que el metabolito deshidro, que es 4-7 veces más potente que el cilostazol a la hora de inhibir la agregación plaquetaria, se forma principalmente a través del CYP3A4. Parece ser que el metabolito 4'-trans-hidroxi, que tiene una quinta parte de la potencia del cilostazol, se forma principalmente a través del CYP2C19. Por consiguiente, los fármacos que inhiben el CYP3A4 (por ej., algunos macrólidos, los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa) o el CYP2C19 (como los inhibidores de la bomba de protones —IBP—) aumentan la actividad farmacológica total y podrían tener el potencial de incrementar los efectos indeseados del cilostazol. En consecuencia, en



pacientes que estén tomando concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP2C19 la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día.

La administración de cilostazol con eritromicina (un inhibidor del CYP3A4) supuso un aumento del AUC del cilostazol de un 72%, acompañado por un aumento del AUC del 6% del metabolito deshidro y un aumento del AUC del 119% del metabolito 4'-trans-hidroxi.

Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 34% cuando se coadministra con eritromicina. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de eritromicina y fármacos similares (p. ej., claritromicina).

La coadministración de ketoconazol (un inhibidor del CYP3A4) con cilostazol supuso un aumento del AUC del cilostazol del 117%, acompañado por una reducción del AUC del 15% del metabolito deshidro y de un incremento del 87% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 35% cuando se coadministra con ketoconazol. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de ketoconazol y fármacos similares (p. ej., itraconazol).

La administración de cilostazol con diltiazem (un inhibidor débil del CYP3A4) supuso un aumento del AUC del cilostazol de un 44%, acompañado por un incremento del AUC del 4% del metabolito deshidro y un incremento del AUC de un 43% del metabolito 4'-trans-hidroxi.

Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 19% cuando se coadministra con diltiazem. Sobre la base de estos datos, no es necesario ningún ajuste de la dosis.

La administración de una dosis única de 100 mg de cilostazol con 240 ml de zumo de pomelo (un inhibidor del CYP3A4 intestinal) no tuvo un efecto notable en la farmacocinética del cilostazol. Sobre la base de estos datos, no es necesario ningún ajuste de la dosis. A cantidades más elevadas de zumo de pomelo todavía es posible que se produzca un efecto clínicamente relevante en el cilostazol.

La administración de cilostazol con omeprazol (un inhibidor del CYP2C19) aumentó el AUC del cilostazol en un 22%, acompañado por un aumento del 68% en el AUC del metabolito deshidro y de una reducción del 36% en el AUC del metabolito 4'-trans-hidroxi. Basándose en el AUC, la actividad farmacológica global aumenta en un 47% cuando se coadministra con omeprazol. Sobre la base de estos datos, la dosis recomendada del cilostazol es de 50 mg dos veces al día en presencia de omeprazol.

Sustratos de la enzima del citocromo P-450

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que el cilostazol aumenta el AUC de lovastatina (sustrato sensible al CYP3A4) y de su ácido β -hidroxilado en un 70%. Se recomienda precaución cuando se coadministre cilostazol con sustratos con un estrecho índice terapéutico (por ej., cisaprida, halofantrina, pimozida, derivados del cornezuelo). Se recomienda precaución en caso de que se coadministre con estatinas metabolizadas por el CYP3A4, por ejemplo, simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Inductores de la enzima del citocromo P-450

No se ha evaluado el efecto de los inductores del CYP3A4 y del CYP2C19 (como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y el hipérico) sobre la farmacocinética del cilostazol. Teóricamente, se podría alterar el efecto antiplaquetario, por lo que se debe monitorizar detenidamente la coadministración de cilostazol con inductores del CYP3A4 y del CYP2C19.

En los estudios clínicos, el tabaquismo (que induce el CYP1A2) redujo las concentraciones plasmáticas de cilostazol en un 18%.

Otras interacciones potenciales

Se recomienda precaución cuando se coadministre el cilostazol con cualquier otro fármaco capaz de disminuir la tensión arterial, puesto que existe la posibilidad de que se produzca un efecto hipotensor aditivo con taquicardia refleja.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en estudios clínicos fueron cefalea (en >30%), diarrea y heces anómalas (>15% en cada caso). Estas reacciones fueron por lo general de intensidad entre leve y moderada, y en ocasiones se aliviaron al reducir la dosis.

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en el periodo posterior a la comercialización.

Las frecuencias se corresponden con:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Las frecuencias de las reacciones observadas en el periodo posterior a la comercialización se consideran no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Equimosis
	Poco frecuente	Anemia
	Rara	Prolongación del tiempo de hemorragia, trombocitemia
	Frecuencia no conocida	Tendencia a sufrir hemorragias, trombocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Edema (periférico, facial), anorexia
	Poco frecuente	Hiper glucemia, diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Insomnio, sueños anómalos
	Frecuencia no conocida	Paresia, hipoestesia
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, arritmia, extrasístoles ventriculares
	Poco frecuente	Infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hemorragia ocular, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia inespecífica, hipotensión ortostática
	Frecuencia no conocida	Sofocos, hipertensión, hipotensión, hemorragia cerebral, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular, hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia subcutánea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Rinitis, faringitis
	Poco frecuente	Disnea, neumonía, tos
	Frecuencia no conocida	Neumonía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, heces anómalas
	Frecuente	Náuseas y vómitos, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis, anomalías de la función hepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema, prurito
	Frecuencia no conocida	Eccema, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Rara	Insuficiencia renal, deficiencia renal
	Poco frecuente	Hematuria, polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rara	Dolor torácico, astenia
	Poco frecuente	Escalofríos, malestar general
	Frecuencia no conocida	Pirexia, dolor

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Incremento en los niveles de ácido úrico, incremento de urea en sangre, incremento de creatinina en sangre
-------------------------------	------------------------	--

Se observó un aumento en la frecuencia cardíaca y del edema periférico al combinar el cilostazol con otros vasodiladores que provocan taquicardia refleja (por ej., antagonistas del calcio dihidropiridínicos).

El único acontecimiento adverso que supuso el abandono del tratamiento en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con cilostazol fue la cefalea. Otras causas frecuentes de abandono fueron palpitaciones y diarrea (ambas en un 1,1%).

El cilostazol por sí solo puede conllevar un mayor riesgo de hemorragia y este riesgo se puede potenciar con la coadministración de otros fármacos con un potencial similar.

El riesgo de hemorragia intraocular puede ser mayor en pacientes con diabetes.

En pacientes mayores de 70 años se ha observado un aumento en la frecuencia de la diarrea y de las palpitaciones.

3.1.9.2 KIVEXA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954549
Radicado : 20201169415 / 20211123858
Fecha : 25/06/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas 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 hla-b*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:

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.

Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo hla-b*5701 ni en 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.

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.

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.

Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo hla-b*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.

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.

Reiniciar productos que contienen abacavir después de rhs por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.

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.

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.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 aparacer 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 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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 mas 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 - se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del vih a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

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 metanálisis 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).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia

Embarazo

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 relaciónleche 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 relaciónleche 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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/ml y no fue 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 presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003617 emitido mediante Acta 24 de 2020 numeral 3.1.9.15. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020
- Información para prescribir versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020
- Tarjeta de alerta versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020

Nueva dosificación

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de 30 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.
- 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 30 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).

Nuevas precauciones o advertencias

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.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sin importar el estado de HLA-B*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

- 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 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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 jirovecii* (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 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:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 metanálisis 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).

Nuevas reacciones adversas

KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.

En lo que concierne a varios de los eventos adversos reportados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia variedad de otros productos medicinales utilizados en el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH o si son resultado del proceso patológico subyacente.

Los eventos adversos de abacavir o lamivudina se enlistan en las siguientes tablas por sistema corporal y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), poco común ($>1/1,000$, $<1/100$), raro ($>1/10,000$, $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$).

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si KIVEXA ha sido discontinuado en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo supervisión médica directa.

Datos de los Estudios Clínicos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Poco común: neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Común: hipersensibilidad a medicamentos	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Común: anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Común: cefalea	Común: cefalea
Trastornos gastrointestinales	Común: náuseas, vómito, diarrea	Común: náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea
Trastornos hepatobiliares:		Poco común: elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Común: erupción
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración	Común: fiebre, letargo, fatiga	Común: fatiga, malestar general, fiebre

Población Pediátrica

La base de datos que respalda la dosificación de una vez al día con KIVEXA en pacientes pediátricos viene del estudio ARROW (COL105677) en el que 669 sujetos pediátricos infectados con VIH -1 recibieron abacavir y lamivudina tanto una vez como dos veces al día (véase Estudios Clínicos). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados con VIH -1 con un peso de al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como KIVEXA una vez al día. No se identificaron situaciones de seguridad adicionales en sujetos pediátricos recibiendo dosificación tanto una vez como dos veces al día comparados con adultos.

Datos postcomercialización

Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso posterior a la aprobación de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Muy raro: aplasia pura de glóbulos rojos
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Común: hiperlactatemia Raro: ¹ Acidosis láctica	Común: hiperlactatemia Raro: ¹ Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso		Muy raro: parestesia, se ha notificado neuropatía periférica aunque una relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Raro: pancreatitis, pero la relación causal con el abacavir es incierta	Raro: elevaciones de la amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con la lamivudina es incierta
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: erupciones (sin síntomas sistémicos) Muy raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Común: alopecia
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo		Común: artralgia, trastornos musculares Raro: rabdomiólisis

¹ acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad:

La reacción de hipersensibilidad (RHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o de constitución como letargo y malestar

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Piel:	Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)
Tracto gastrointestinal:	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales
Vías respiratorias:	Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias
Misceláneos:	Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológico/psiquiátrico	Dolor de cabeza, parestesia
Hematológico:	Linfopenia
Hígado/páncreas:	Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática
Musculo esquelético:	Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urología:	Creatinina elevada, insuficiencia renal

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las acciones también han ocurrido con poca frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad (ver previamente) antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha presentado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas previos de RHS (i.e., pacientes previamente considerados como tolerantes al abacavir).

Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir ver Advertencias y precauciones.

Nuevas interacciones

Como KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que se han identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con KIVEXA. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inducen este sistema enzimático. La lamivudina no inhibe las enzimas del citocromo P450. El abacavir muestra un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado in vitro que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP 2D6. Los estudios in vitro han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1). Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del P450.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Efecto de Abacavir sobre la Farmacocinética de Otros Agentes In vitro

Abacavir no demostró una inhibición, o demostró una inhibición débil del transportador de fármacos transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp) e inhibición mínima de transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), OCT2 y proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 2-K (MATE2-K). Abacavir, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de estos transportadores de fármacos. Abacavir es un inhibidor de MATE1 in vitro, sin embargo, abacavir tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de MATE1 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 600 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Abacavir

In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2) o MRP4, por lo tanto, fármacos que modulan estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP).

Interacciones aplicables al abacavir

Etanol: El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



concentración máxima (tmax), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Riociguat: In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis única de riociguat (0.5 mg) a pacientes con VIH que reciben la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg una vez al día) condujo a una ABC(0-∞) de riociguat aproximadamente tres veces más alto en comparación con el historial del ABC(0-∞) de riociguat reportado en sujetos sanos. Puede ser necesario reducir la dosis de riociguat, consulte el etiquetado del producto riociguat para recomendaciones de dosificación.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró débil o nula inhibición de los transportadores OATP1B3, BCRP o Pgp, MATE1, MATE2-K o OCT3. Lamivudina, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC50 de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) han demostrado que aumentan las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones aplicables a la lamivudina

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sorbitol: La administración concomitante de una solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral dio como resultado una disminución dosisdependiente del 14%, 32% y 36% en la exposición a la lamivudina (AUC_{0-24}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim: La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la toxoplasmosis.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gen viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones de dosis fija conteniendo emtricitabina.

CONCEPTO: Revisada la información presentada por el interesado, la sala encuentra que el interesado presenta el reporte final del estudio OPERA, así como el ensayo clínico DART y las publicaciones de Fischetti 2018 y Michienzi 2019, la Sala considera que los argumentos presentados y los datos de los estudios relacionados no despejan las dudas sobre los riesgos de lamivudina en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Por tanto, la Sala recomienda que la posología de lamivudina para pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min debe ser de 150 mg/día. Teniendo en cuenta que la forma farmacéutica de este producto no puede ser fraccionada, se recomienda negar la modificación de la posología solicitada por el interesado y recomienda que si un paciente con depuración de creatinina de 30 y 49 ml/min necesita de los principios activos estos deben ser suministrados por separados con los ajustes de dosis pertinentes.

3.1.9.3 JANUMET XR 50 / 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA
JANUMET XR 100 / 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20068049 / 20068050
Radicado : 20201155185 / 20211135762

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

20201155221 / 20211135498

Fecha : 12/07/2021

Interesado : MERCK SHARP & DHOME COLOMBIA S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 50 mg de Sitagliptina Base
- Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 100 mg de Sitagliptina Base

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones

Janumet® xr está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina + o una sulfonilúrea.

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppary.

Janumet® xr está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones

nuevas contraindicaciones:

janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. diabetes tipo 1.
2. enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl [hombres], mayor o igual a 1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.

3. hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet® xr. acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.

4. insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

janumet® xr debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

nuevas advertencias y precauciones:

janumet® xr no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

pancreatitis: ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. si se sospecha pancreatitis, janumet® xr y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

monitoreo de la función renal: se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir janumet® xr. en pacientes de edad avanzada, la dosis de janumet® xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. en los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos >80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

antes del inicio de la terapia con janumet® xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. en pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de janumet® xr si hay evidencia de insuficiencia renal.

hipoglucemia en combinación con sulfonilúrea o con insulina: como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. sin embargo, para

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con insulina: en ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista ppar? (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. como típicamente ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

reacciones de hipersensibilidad: existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de janumet® xr. estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de stevens-johnson. debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. el inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe janumet® xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

penfigoide ampuloso: se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampuloso con el uso de inhibidores dpp-4 que requieren hospitalización. en los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor dpp-4. indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben janumet® xr. si se sospecha penfigoide ampuloso, janumet® xr deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

clorhidrato de metformina:

acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. la acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. la acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del ph sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 ?g/ml.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). en la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. el riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. en particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. el tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato.

además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

el inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. el paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren.

se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, ph de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. la ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/l en pacientes que están tomando metformina no indican

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

la acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. en un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

hipoglucemia: la hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

la hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: el (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

estudios radiológicos que involucren el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de janumet® xr en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

estados hipóxicos: el colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con janumet® xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

procedimientos quirúrgicos: se debe suspender temporalmente el uso de janumet® xr en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

ingesta de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo janumet® xr.

disfunción hepática: puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, janumet® xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

niveles de vitamina b12: en ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina b12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de b12 del complejo factor intrínseco-b12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet® xr, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina b12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina b12. en estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina b12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:

un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con janumet® xr que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. la evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de janumet® xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

pérdida de control de la glucosa en la sangre: cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. en dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de janumet® xr y administrar temporalmente insulina. se puede restablecer la administración de janumet® xr una vez resuelto el episodio agudo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



embarazo y lactancia

embarazo

janumet® xr

no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen terapia con janumet® xr o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de janumet® xr en mujeres embarazadas. janumet® xr, como cualquier otro agente hipoglicemiente oral, no está recomendado durante el embarazo.

no se han realizado estudios en animales con los productos combinados en janumet® xr para evaluar los efectos en la reproducción. la siguiente información se basa en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina en forma individual.

fosfato de sitagliptina

la sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos administrada en dosis de hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). en ratas, se observó un ligero incremento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásticas y ondeadas) a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). se observaron ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, en la descendencia de ratas que recibieron una dosis oral de 1000 mg/kg/día. no obstante, los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana.

clorhidrato de metformina

la metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2,000 mg con base en las comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. la determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

madres en período de lactancia

no se han realizado estudios en animales que dan de lactar con los componentes combinados de janumet® xr. en estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se segregan en la leche de ratas que están amamantando. no se sabe si la sitagliptina y/o metformina se excretan en la leche humana. por lo tanto, janumet® xr no debe ser usado por mujeres que están dando de lactar.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008202 y 2021003635 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.9.19. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 05-2017a Revisión Mayo de 2020.allegada mediante respuesta a Auto
- Información para prescribir versión 05-2017a Revisión Mayo de 2020 allegada mediante respuesta a Auto

Nueva dosificación

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET® XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

JANUMET® XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente con las comidas en la noche. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales causados por metformina. Adicionalmente, la administración de JANUMET® XR con las comidas mejora la concentración de metformina en plasma.

Para conservar las propiedades de liberación prolongada, las tabletas no deben dividirse, romperse, triturarse o masticarse antes de ser ingeridas. Existen reportes de disolución incompleta de las tabletas de JANUMET® XR siendo eliminadas en las heces. No se ha comprobado que este material presente en las heces contenga ingrediente activo. Si el paciente reporta repetidamente presencia de tabletas en las heces, el médico debe evaluar la pertinencia del control glicémico

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de JANUMET® XR se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® XR se debe administrar una vez al día con las comidas preferiblemente en la noche.

JANUMET® XR tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 50mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir simultáneamente dos tabletas una vez al día. Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 100mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir una sola tableta una vez al día.

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con sitagliptina:

Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de JANUMET® XR es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a insuficiencia renal no se deben cambiar a JANUMET® XR

Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET® XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea: La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPAR α (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia

No se han realizado estudios que analicen específicamente la seguridad y eficacia de JANUMET® XR en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET® XR. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes del inicio de JANUMET® XR y periódicamente después.

JANUMET® XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 mL/min /1,73 m². Suspenda JANUMET® XR si el TFGe del paciente luego cae por debajo de 30 mL/min/1.73 m²

No se recomienda iniciar JANUMET® XR en pacientes con TFGe ≥ 30 mL/min /1,73 m² y <45 mL/min /1,73 m². En pacientes que toman JANUMET® XR cuyo TFGe luego cae por debajo de 45 mL/min /1.73 m², evalúe el beneficio y el riesgo de continuar la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50 mg una vez al día.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

Descontinuar JANUMET® XR en el momento o antes de un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con un TFGe ≥ 30 a <60 mL/min /1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen; reinicie JANUMET® XR si la función renal es aceptable

Nuevas Contraindicaciones

JANUMET® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) tabletas recubiertas está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (TFGe <30 mL/min/1.73m²) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de Metformina, Daño renal).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET® XR. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sitagliptina fosfato, Reacciones de hipersensibilidad y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-mercadeo).

4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

JANUMET® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Nuevas precauciones o advertencias

JANUMET® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver REACCIONES ADVERSAS). Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, JANUMET® XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal.

JANUMET® XR está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFG_e <30 mL/min/1,73m² (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina, ácidos lácticos).

Antes del inicio de la terapia con JANUMET® XR, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de JANUMET® XR si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea (Ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una Sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se conoce que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUMET® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUMET® XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, JANUMET® XR deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET® XR (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada*); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $>5 \mu\text{g/mL}$.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Clorhidrato de metformina) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m², en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es aceptable.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con JANUMET® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET® XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como Aceptable.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo JANUMET® XR.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET® XR debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con JANUMET® XR que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET® XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET® XR una vez resuelto el episodio agudo.

Nuevas Reacciones Adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 1 Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo)[†]				
	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Cefalea	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglicemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

* población en intención de tratar

^{††} Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.



Tabla 2						
Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada ^T						
	Número de Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{tt}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{tt}	Placebo y Metformina ≥ 1500 mg diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥ 1500 mg diario
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Hipoglicemia	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náusea	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómito	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
Dolor abdominal ^T	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

^TEn el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal.

^{tt}Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥ 4 mg diariamente y metformina ≥ 1500 mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%).

Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR γ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina ≥ 1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población general.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de JANUMET® XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET® XR o sitagliptina han sido usadas solas o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (ver CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato: Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Penfigoide ampolloso); infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

Nuevas interacciones

Sitagliptina y metformina

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET® XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET® XR, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti- depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glucoproteína. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y C_{max} de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C_{max} y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniácida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET® XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

CONCEPTO: La Sala se permite aclarar que no se recomienda el uso en mono terapia de Sitagliptina de inicio en pacientes con diabetes mellitus tipo II que requieren farmacoterapia si toleran o no tienen contraindicada metformina; y considera que cualquier alusión, directa o indirecta, a un posible uso en primera línea de antidiabéticos diferentes a metformina, en monoterapia o terapia combinada, es información incorrecta que puede animar a un uso inadecuado del medicamento. Por tanto, se debe retirar de posología este tipo de alusiones. La Sala recomienda aprobar la posología únicamente así:

Nueva dosificación

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET® XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

JANUMET® XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente con las comidas en la noche. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales causados por metformina. Adicionalmente, la administración de JANUMET® XR con las comidas mejora la concentración de metformina en plasma.

Para conservar las propiedades de liberación prolongada, las tabletas no deben dividirse, romperse, triturarse o masticarse antes de ser ingeridas. Existen reportes de disolución incompleta de las tabletas de JANUMET® XR siendo eliminadas en las heces. No se ha comprobado que este material presente en las heces contenga ingrediente activo. Si el paciente reporta repetidamente presencia de tabletas en las heces, el médico debe evaluar la pertinencia del control glicémico

Recomendaciones para la dosificación

La dosis inicial de JANUMET® XR se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® XR se debe administrar una vez al día con las comidas preferiblemente en la noche.

JANUMET® XR tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 50mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir simultáneamente dos tabletas una vez al día. Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 100mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir una sola tableta una vez al día.

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:

Para pacientes controlados inadecuadamente con medidas no farmacológicas y con metformina a la dosis máxima tolerada, la dosis de inicio diaria total recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET® XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Janumet se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Janumet se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

No se han realizado estudios que analicen específicamente la seguridad y eficacia de JANUMET® XR en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET® XR. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes del inicio de JANUMET® XR y periódicamente después.

JANUMET® XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 mL/min /1,73 m². Suspenda JANUMET® XR si el TFGe del paciente luego cae por debajo de 30 mL/min/1.73 m²

No se recomienda iniciar JANUMET® XR en pacientes con TFGe ≥ 30 mL/min /1,73 m² y <45 mL/min /1,73 m². En pacientes que toman JANUMET® XR cuyo TFGe luego cae por debajo de 45 mL/min /1.73 m², evalúe el beneficio y el riesgo de continuar la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50 mg una vez al día.

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.

En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada para los dos componentes de Janumet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

Descontinuar JANUMET® XR en el momento o antes de un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con un TFGe ≥ 30 a <60 mL/min /1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen; reinicie JANUMET® XR si la función renal es aceptable



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones

Nuevas Contraindicaciones

JANUMET® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) tabletas recubiertas está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (TFGe <30 mL/min/1.73m²) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de Metformina, Daño renal).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET® XR. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato, Reacciones de hipersensibilidad y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-mercadeo).
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

JANUMET® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Nuevas precauciones o advertencias

JANUMET® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver REACCIONES ADVERSAS). Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, JANUMET® XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



JANUMET® XR está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina, acidosis láctica).

Antes del inicio de la terapia con **JANUMET® XR**, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de **JANUMET® XR** si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea (Ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglucemia en combinación con una Sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se conoce que causen hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista $\text{PPAR}\gamma$ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de **JANUMET® XR**. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe **JANUMET® XR**, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos postmercado de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUMET® XR. Si se sospecha penfigoide ampoloso, JANUMET® XR deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET® XR (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada*); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Clorhidrato de metformina) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es aceptable.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con JANUMET® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET® XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como Aceptable.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo JANUMET® XR.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET® XR debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anormalidad aparente.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con JANUMET® XR que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET® XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET® XR una vez resuelto el episodio agudo.

Nuevas Reacciones Adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1				
Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina				
Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) [†]				
	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Cefalea	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglicemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

* población en intención de tratar

^{††} Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:



En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

Tabla 2 Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada ^T						
	Número de Pacientes (%)				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial					
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{tt}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{tt}	Placebo y Metformina ≥1500 mg diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N= 237	N= 464
Hipoglicemia	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náusea	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómito	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
Dolor abdominal ^T	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

^TEn el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal.

^{tt}Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%).

Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR γ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en ≥ 1% de los pacientes tratados con



sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina ≥ 1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población general.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de JANUMET® XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET® XR o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato: Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Penfigoide ampolloso); infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

Nuevas interacciones

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET® XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET® XR, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti- depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glucoproteína. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de Metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y C_{max} de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina- furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina- nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C_{max} y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador



catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET® XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

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

**3.1.9.4 ZOLOF® TABLETAS 50MG
ZOLOF® 100MG**

Expediente : 37054 / 19929758
Radicado : 20211140436 / 20211140438
Fecha : 19/07/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de sertralina equivalente a sertralina 50mg
- Cada tableta recubierta contiene sertralina clorhidrato equivalente a sertralina 100mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años. -tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años -tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años). -tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. -tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept). -tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social). Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones

contraindicaciones:

la sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado

el uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado

insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) : se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) se han informado casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamentos imao, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible imao

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



no-selectivo) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Cambio de tratamiento de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: la experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los isrs, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-ht: la administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-ht o el medicamento a base de plantas, hierba de san juan (*hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp) : se han notificado casos de prolongación del qtc y torsade de pointes (tdp) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del qtc.

Activación de hipomanía o manía: se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia : los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones : pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico: la depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadíos de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica : sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/hemorragia: se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con isrs, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con isrs, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia: puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con isrs o isrn, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (siadh). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con isrs y isrn. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Fracturas óseas : los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina: cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora : el uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática : sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una auc y cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal : sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (auc0-24 o cmax) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada: más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los isrs o isrn, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Diabetes: casos de diabetes mellitus de nueva aparición han sido reportados en pacientes que reciben isrs, incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un isrs puede alterar el control glucémico (hiperglicemia o hipoglicemia). Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Zumo de pomelo: no se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Interferencia con pruebas de detección de orina: se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado: los isrs incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina.

Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos isrs. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de isrs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hppn por cada 1000 embarazos.

Lactancia: los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito n-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fertilidad: los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad. Los casos notificados con algunos isrs en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin embargo, puesto que los medicamentos psicotropos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

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 precauciones o advertencias
- Inserto basada en CDS versión 26.0 de 03 de Mayo de 2021_v2 allegado mediante radicado 20211140436 y 20211140438
- Información para prescribir basada en CDS versión 26.0 de 03 de Mayo de 2021_v2 allegado mediante radicado 20211140436 y 20211140438

Nueva dosificación / grupo etario

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

Tratamiento inicial

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Mantenimiento – La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles. (Véase la sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, (véase la sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de uso).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico (SS).

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (Ver Sección 4.3 Contraindicaciones).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, y el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no- selectivo de la monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y coma. En consecuencia, no se debe usar sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, deben pasar 14 días al menos después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – Contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos por ejemplo triptófano, fenfluramina, fentanilo y agonistas 5-HT.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso poscomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 - Propiedades farmacodinámicas)

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de limpieza para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente en fase de manía.

Esquizofrenia.

Los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1.800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsionante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo y pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

La depresión se asocia con aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas en pacientes con trastornos de depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por tanto deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta sobre la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de sobredosis, en armonía con las buenas prácticas clínicas.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo, con medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la recaptación de serotonina – ISRS- y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de más de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años y mayores.

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 y galactorrea (ver

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia:

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente con el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos. (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina:

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, en los pacientes tratados con sertralina,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



fue del 23% en los que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con 12% en los que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náusea y/o vómito, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora: - El uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y $C_{máx}$ aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. La excreción de fármaco inmodificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó $C_{máx}$.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



excreción renal de sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

Diabetes / Pérdida de control glicémico

Casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glicémico (hiperglicemia o hipoglicemia). La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto hiperglicemia e hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en la dosis de insulina y / o de hipoglicemiantes orales.

Zumo de pomelo:

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Pruebas de Laboratorio:

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiacepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir sertralina de benzodiacepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado:

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en pacientes de edad avanzada: - Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Población pediátrica:

Sertralina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Comportamientos relacionados con suicidio (intentos e ideas de suicidio), y hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos opositores e ira) fueron observados con mayor frecuencia

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1. – Propiedades Farmacodinámicas). Se han notificado pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras.

Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo

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

Nueva dosificación / grupo etario

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

Tratamiento inicial

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Mantenimiento – La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Trastorno de angustia y TOC

En pacientes con trastorno de angustia y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles. (Véase la sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, (véase la sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de uso).

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada. Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias.

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico (SS).

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (Ver Sección 4.3 Contraindicaciones).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, y el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no- selectivo de la monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y coma. En consecuencia, no se debe usar sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, deben pasar 14 días al menos después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – Contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos por ejemplo triptófano, fenfluramina, fentanilo y agonistas 5-HT.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso poscomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 - Propiedades farmacodinámicas)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de limpieza para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente en fase de manía.

Esquizofrenia.

Los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1.800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsionante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo y pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

La depresión se asocia con aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas en pacientes con trastornos de depresión mayor.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por tanto deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta sobre la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de sobredosis, en armonía con las buenas prácticas clínicas.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo, con medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la recaptación de serotonina – ISRS- y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de más de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años y mayores.

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 y galactorrea (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia:

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, hasta hemorragia potencialmente

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente con el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos. (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina:

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, en los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en los que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con 12% en los que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de



reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náusea y/o vómito, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora: - El uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C_{máx} aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. La excreción de fármaco inmodificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C_{máx}.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Diabetes / Pérdida de control glicémico

Casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glicémico (hiperglicemia o hipoglicemia). La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto hiperglicemia e hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre- existente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en la dosis de insulina y / o de hipoglicemiantes orales.

Zumo de pomelo:

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Pruebas de Laboratorio:

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado:

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en pacientes de edad avanzada: - Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Población pediátrica:

Sertralina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Comportamientos relacionados con suicidio (intentos e ideas de suicidio), y hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos opositoristas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



por necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1. – Propiedades Farmacodinámicas). Se han notificado pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras.

Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo

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

3.1.9.5 MOTRIN® 600
MOTRIN® 800 MG TABLETAS RECUBIERTAS
MOTRIN® 800 MG RETARD

Expediente : 19900511 / 31330 / 40514
Radicado : 20211143975 / 20211143980 / 20211143985
Fecha : 23/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 600mg
- Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 800mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene Ibuprofeno 800mg

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta recubierta
- Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Analgésico , antipirético, antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroides (aínes) o a sus excipientes. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aínes. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetil salicílico y otros aínes. En pacientes con la tríada del ácido acetil salicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetil salicílico), se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales. Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con disfunción hepática severa. Pacientes con falla cardíaca severa. Tercer trimestre de embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (cabg).

Nuevas precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Efectos cardiovasculares (cv).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los aínes pueden causar un mayor riesgo de eventos cv trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cv conocida o factores de riesgo cv. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad cv ya existente o factores de riesgo cv, podrían correr

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso cv serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas cv previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades cv serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los aines, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos cv. Los aines, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio precision-abpm (evaluación aleatorizada prospectiva de seguridad integrada de celecoxib frente a ibuprofeno o naproxeno - monitoreo ambulatorio de la presión arterial, por sus siglas en ingles), en el mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg tid) aumentó de manera significativa la pas (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Retención de líquidos y edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando aines, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (icc) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos gastrointestinales (gis).

Inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Cuando ocurra sangrado o ulceración gi en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones gis con los aines son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad cv, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado gi o condiciones inflamatorias gis, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melenas.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

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

Efectos hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática.

Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos aines, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anormalidades pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas, o pueden ser pasajeras. En terapia crónica se debe monitorizar la función hepática. Un paciente con síntomas o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anormalidad en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno.

Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros aines, se han reportado varias reacciones hepáticas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se han reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (peag), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aines, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los aines, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales.

Los aines inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un aine. La suspensión del tratamiento con aines usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso con anticoagulantes orales.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de aines, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (gi) y no gi, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p. E. Warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. Ej. Apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/inr en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina.

Precauciones generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros aines en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno.

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros aines prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables.

Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con efectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de complicaciones de posibles condiciones dolorosas no-infecciosas, no- inflamatorias.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (les), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en prueba de laboratorio. Interferencias con pruebas diagnósticas:

- tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.
- aclaramiento de creatinina: puede disminuir.
- hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes tomando hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros aines; se desconoce el mecanismo.
- concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones en poblaciones especiales.

Uso geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del snc, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción el uso de aines puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse suspender los aines, incluido el ibuprofeno.

Ibuprofeno puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Embarazo.

No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo.

No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En el primer y segundo trimestre de la gestación existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento en la pérdida previa y posterior a la implantación. Los estudios reproductivos realizados en

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



animales, no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales, no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas.

El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Si se usan durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios o reducción del volumen de líquido amniótico. Al final del embarazo la madre puede tener posible prolongación del tiempo de hemorragia y efecto antiagregante, incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Lactancia.

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. Se debe evaluar riesgo beneficio.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar 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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión basada en CDSv12.0 de 24 de Marzo de 2021

Nueva dosificación

Vía de administración: oral.

Ibuprofeno tabletas 600 mg y 800 mg:

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva. Tomar el medicamento con las comidas o con leche si se notan molestias digestivas. Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adultos:

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años tomar una tableta (600 mg u 800 mg) cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria no debe exceder 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1600 mg.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1200 - 1800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal: se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda:

Dosificación sugerida: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. La dosis de ibuprofeno se debe ajustar a las necesidades de cada paciente y se puede disminuir o aumentar, dependiendo de la severidad de los síntomas, ya sea en la iniciación del tratamiento con el medicamento, cuando el paciente responda o deje de responder. Las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor con las dosis mayores del rango. La osteoartritis debería responder con las dosis intermedias del rango terapéutico del ibuprofeno. Se debe emplear la menor dosis de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:

Dosificación sugerida: 30 a 40 mg/kg/día en dosis divididas.



Estados reumáticos no articulares (tendinitis, bursitis, dolor en la parte baja de la espalda, síndrome de hombro agudo):

Dosificación sugerida: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. En general, los estados agudos tienden a responder más rápidamente que los estados crónicos. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Daño de tejido blando (esguinces o distensiones):

Dosificación sugerida: 400 mg a 600 mg cada 4-6 horas.

Dolor de leve a moderado diferente al musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis de ibuprofeno mayores de 400 mg no fueron más efectivas que la dosis de 400 mg.

Dismenorrea:

Dosificación sugerida: A partir de los primeros síntomas de dolor, el ibuprofeno debe administrarse en una dosis de 400 mg cada 4 horas hasta que sea necesario.

Ibuprofeno tabletas de Liberación prolongada (LP).

Adultos: Dos tabletas de 800 mg, tomados en una sola dosis diaria, o 1 tableta cada 12 horas, preferiblemente por la noche antes de acostarse (1600 mg al día). Las tabletas deben tragarse enteras acompañadas de algún líquido. Dosis máxima de 3200 mg.

Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve o moderada el médico debe monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco y puede estar indicado el empleo en otras presentaciones que no sean de liberación prolongada. En pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado.

Osteoartritis.

Dosificación sugerida: 800 mg LP dos veces al día.

Artritis Reumatoide.

Dosificación sugerida: 800 mg LP con el desayuno y 1600 mg LP con la cena. El juicio clínico sugiere que el ibuprofeno LP debiera ser administrado con las comidas.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precaucioneso advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2), si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno (Consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas– Estudios clínicos – para el Subestudio ABPM).

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso que puede ser fatal. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melena.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

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

Efectos Hepáticos.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos AINES, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. En terapia crónica se debe monitorizar la función hepática. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros AINES, se han reportado varias reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINES, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINES, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINES, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINES inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINEs usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p. ej. warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones) y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, disminuyendo entonces su utilidad como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas:

-Tiempos de coagulación: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.

-Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.

-Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.

-Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes que toman hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.

-Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.

-Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

-Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Infecciones e infestaciones:

Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Anafilaxis, reacciones anafilactoides

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente de remisión inmediata al discontinuar el medicamento).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

Fragilidad emocional, ligera inquietud.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, fatiga somnolencia, mareo. Raras: parestesia.

Muy raras: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. Convulsiones.



Trastornos oftálmicos:

Poco frecuentes: alteraciones visuales

Raros: ambliopía toxica reversible.

Visión borrosa y/o disminuida espontáneamente, disminución de la agudeza visual, escotoma y/o cambios en la visión a color que remiten de forma espontánea, xeroftalmia.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuente: vértigo.

Poco frecuente: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

Trastornos cardíacos:

Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones.

Trastornos vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus).

Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos). Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales:

Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa

Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforaciones gastrointestinales.

Muy raro: pancreatitis.

Calambres o dolor abdominal, diarrea, dispepsia, distensión abdominal, dolor epigástrico, duodenitis, esofagitis, estreñimiento, gastritis, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, indigestión, inflamación del intestino delgado o grueso, sensación de llenura del tracto GI (abultamiento y flatulencia), melena, vómito con sangre, náuseas, resequedad de la boca, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, úlcera gingival, vómito, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea

Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica)

Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.

Se puede presentar DRESS, dermatitis exfoliativa, erupciones vesículo-bulosas, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Azotemia, glomerulitis, hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, necrosis papilar renal, necrosis tubular, poliuria, lesión de glomerulonefritis mínima.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raro: rigidez de cuello.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: cansancio.

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones. Edema.

Investigaciones:

Depuración de creatinina disminuida, disminución de la hemoglobina y hematocrito, presión arterial aumentada, prueba de función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado.

Nuevas Interacciones



En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico. En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente el tiempo de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Anormalidad en Prueba de Laboratorio). Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AAII) y betabloqueadores: Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs pueden disminuir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, AAII, betabloqueadores y diuréticos.

El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. En los pacientes con función renal deteriorada (por ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un AAII y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de una insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones, debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un AAII y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y debe evaluarse la necesidad de controlar la función renal al comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Aspirina: No se recomienda el uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina en dosis bajas y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en enfermedades CV.

Corticosteroides: Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales (reducción de la síntesis renal de prostaglandinas), AINEs tales como el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Diuréticos: Estudios clínicos, así como observaciones al azar, han demostrado que el ibuprofeno puede reducir la eficacia y el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos, en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros AINEs. Por lo tanto, cuando se añada el ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otro diurético al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Efectos Renales, para mayor información sobre los posibles efectos renales). Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Litio: El ibuprofeno produjo un aumento relevante de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios saludables. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este periodo de administración concomitante de los medicamentos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos de toxicidad del litio. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

Antagonistas H-2: En estudios con voluntarios humanos, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

Metotrexato: Se recomienda tener precaución cuando el metotrexato se administre simultáneamente con AINEs, incluyendo el ibuprofeno. Debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. Puede producirse aumento en la toxicidad del metotrexato y puede resultar en niveles plasmáticos de metotrexato aumentados, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Otros AINEs: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Baclofeno: El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

Digoxina: los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Fenitoína: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína con la administración conjunta.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Colestiramina: La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal con posible disminución de su efecto. Aunque la relevancia clínica es desconocida.

Mifepristona: La administración conjunta ibuprofeno y mifepristona puede producir teóricamente una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los AINEs. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antibióticos quinolonas: El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Tacrina: El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

Trombolíticos: La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

Hidantoínas y sulfamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Alcohol: El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Inhibidores del CYP2C9: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

-Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

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

Nueva dosificación

Vía de administración: oral.

Ibuprofeno tabletas 600 mg y 800 mg:

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva. Tomar el medicamento con las comidas o con leche si se notan molestias digestivas. Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años tomar una tableta (600 mg u 800 mg) cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima diaria no debe exceder 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1600 mg.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1200 - 1800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada: se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal: se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda:

Dosificación sugerida: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. La dosis de ibuprofeno se debe ajustar a las necesidades de cada paciente y se puede disminuir o aumentar, dependiendo de la severidad de los síntomas, ya sea en la iniciación del tratamiento con el medicamento, cuando el paciente responda o deje de responder. Las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor con las dosis mayores del rango. La osteoartritis debería responder con las dosis intermedias del rango terapéutico del ibuprofeno. Se debe emplear la menor dosis de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:

Dosificación sugerida: 30 a 40 mg/kg/día en dosis divididas.

Estados reumáticos no articulares (tendinitis, bursitis, dolor en la parte baja de la espalda, síndrome de hombro agudo):

Dosificación sugerida: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. En general, los estados agudos tienden a responder más rápidamente que los estados crónicos. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Daño de tejido blando (esguinces o distensiones):

Dosificación sugerida: 400 mg a 600 mg cada 4-6 horas. No sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg/día

Dolor de leve a moderado diferente al musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis de ibuprofeno mayores de 400 mg no fueron más efectivas que la dosis de 400 mg.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dismenorrea:

Dosificación sugerida: A partir de los primeros síntomas de dolor, el ibuprofeno debe administrarse en una dosis de 400 mg cada 4 horas hasta que sea necesario.

Ibuprofeno tabletas de Liberación prolongada (LP).

Adultos: Dos tabletas de 800 mg, tomados en una sola dosis diaria, o 1 tableta cada 12 horas, preferiblemente por la noche antes de acostarse (1600 mg al día). Las tabletas deben tragarse enteras acompañadas de algún líquido. Dosis máxima de 3200 mg.

Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve o moderada el médico debe monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco y puede estar indicado el empleo en otras presentaciones que no sean de liberación prolongada. En pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado.

Osteoartritis.

Dosificación sugerida: 800 mg LP dos veces al día.

Artritis Reumatoide.

Dosificación sugerida: 800 mg LP con el desayuno y 1600 mg LP con la cena. El juicio clínico sugiere que el ibuprofeno LP debiera ser administrado con las comidas.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones
Nuevas precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno (Consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas– Estudios clínicos – para el Subestudio ABPM).

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso que puede ser fatal. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melena.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

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

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos AINES, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. En terapia crónica se debe monitorizar la función hepática. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento con AINEs usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p. ej. warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones) y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, disminuyendo entonces su utilidad como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas:

-Tiempos de coagulación: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.

-Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.

-Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.

-Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes que toman hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.

-Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.

-Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

-Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Infecciones e infestaciones:

Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Anafilaxis, reacciones anafilactoides

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente de remisión inmediata al discontinuar el medicamento).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

Fragilidad emocional, ligera inquietud.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, fatiga somnolencia, mareo. Raras: parestesia.

Muy raras: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica



observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. Convulsiones.

Trastornos oftálmicos:

Poco frecuentes: alteraciones visuales

Raros: ambliopía toxica reversible.

Visión borrosa y/o disminuida espontáneamente, disminución de la agudeza visual, escotoma y/o cambios en la visión a color que remiten de forma espontánea, xeroftalmia.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuente: vértigo.

Poco frecuente: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

Trastornos cardíacos:

Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones.

Trastornos vasculares:

Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con AINE. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus).

Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardiaca (especialmente en ancianos). Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales:

Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa

Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforaciones gastrointestinales.

Muy raro: pancreatitis.

Calambres o dolor abdominal, diarrea, dispepsia, distensión abdominal, dolor epigástrico, duodenitis, esofagitis, estreñimiento, gastritis, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, indigestión, inflamación del intestino delgado o grueso, sensación de llenura del tracto GI (abultamiento y flatulencia), melena, vómito con

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sangre, náuseas, resequedad de la boca, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, úlcera gingival, vómito, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Trastornos hepatobiliares:

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea

Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica)

Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.

Se puede presentar DRESS, dermatitis exfoliativa, erupciones vesículo-bulosas, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Trastornos renales y urinarios:

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Azotemia, glomerulitis, hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, necrosis papilar renal, necrosis tubular, poliuria, lesión de glomerulonefritis mínima.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raro: rigidez de cuello.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: cansancio.

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

Edema.

Investigaciones:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Depuración de creatinina disminuida, disminución de la hemoglobina y hematocrito, presión arterial aumentada, prueba de función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado.

Nuevas Interacciones

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico. En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente el tiempo de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Anormalidad en Prueba de Laboratorio). Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AII) y betabloqueadores: Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs pueden disminuir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, AII, betabloqueadores y diuréticos.

El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. En los pacientes con función renal deteriorada (por ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un AII y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de una insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones, debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un AII y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y debe evaluarse la necesidad de controlar la función renal al comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aspirina: No se recomienda el uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina en dosis bajas y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en enfermedades CV.

Corticosteroides: Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales (reducción de la síntesis renal de prostaglandinas), AINEs tales como el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Diuréticos: Estudios clínicos, así como observaciones al azar, han demostrado que el ibuprofeno puede reducir la eficacia y el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos, en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros AINEs. Por lo tanto, cuando se añada el ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otro diurético al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Efectos Renales, para mayor información sobre los posibles efectos renales). Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Litio: El ibuprofeno produjo un aumento relevante de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios saludables. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este periodo de administración concomitante de los medicamentos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos de toxicidad del litio. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

Antagonistas H-2: En estudios con voluntarios humanos, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Metotrexato: Se recomienda tener precaución cuando el metotrexato se administre simultáneamente con AINEs, incluyendo el ibuprofeno. Debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. Puede producirse aumento en la toxicidad del metotrexato y puede resultar en niveles plasmáticos de metotrexato aumentados, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Otros AINEs: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Baclofeno: El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

Digoxina: los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Fenitoína: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína con la administración conjunta.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Colestiramina: La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal con posible disminución de su efecto. Aunque la relevancia clínica es desconocida.

Mifepristona: La administración conjunta ibuprofeno y mifepristona puede producir teóricamente una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los AINEs. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfinpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Tacrina: El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

Trombolíticos: La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

Hidantoínas y sulfamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Alcohol: El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Inhibidores del CYP2C9: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.6 MOTRIN® 400 MG

Expediente : 19900510
Radicado : 20211144032
Fecha : 23/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
cada tableta recubierta contiene ibuprofeno 400mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico y antipirético

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroides (aínes) o a sus excipientes. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aínes. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetil salicílico y otros aínes. En pacientes con la tríada del ácido acetil salicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetil salicílico), se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales. Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con disfunción hepática severa. Pacientes con falla cardíaca severa. Tercer trimestre de embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (cabg).

Nuevas precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (cox-2) si se requiere deben ser bajo estricto control médico

Efectos cardiovasculares (cv).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los aínes pueden causar un mayor riesgo de eventos cv trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cv conocida o factores de riesgo cv. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad cv ya existente o factores de riesgo cv, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso cv serio en los pacientes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas cv previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades cv serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos. En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los aines, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos cv. Los aines, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. En el subestudio precision-abpm (evaluación aleatorizada prospectiva de seguridad integrada de celecoxib frente a ibuprofeno o naproxeno - monitoreo ambulatorio de la presión arterial, por sus siglas en ingles), en el mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600mg a 800mg tid) aumentó de manera significativa la pas (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno. La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta. Retención de líquidos y edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando aines, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (icc) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos gastrointestinales (gis).

Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia, inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurra sangrado o ulceración gis en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones gis con los aines son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad cv, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado gi o condiciones inflamatorias gis, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes. Durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías. Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces melenas. Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Efectos hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos aines se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anormalidades pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas, o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas o signos que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anormalidad en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros aines, se han reportado varias reacciones hepáticas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá descontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se han reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (peag), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de stevensjohnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aines, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los aines, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los aines inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de un aine puede causar una reducción dosisdependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta que típicamente se ve seguida por recuperación al estado pretratamiento al discontinuar el tratamiento con el aine. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un aine. La suspensión del tratamiento con aines, usualmente es seguida por la recuperación del estado pretratamiento. Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. A los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal. El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea.

Uso con anticoagulantes orales.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de aines, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (gi) y no gi, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p.e. warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. Ej. Apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/inr en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina.

Precauciones generales.

Hipersensibilidad. El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros aines en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno. El ibuprofeno, al igual que otros

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros aines prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante. Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de complicaciones de posibles condiciones dolorosas no-infecciosas, no- inflamatorias. La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (les), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día) manténgase fuera del alcance de los niños. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en prueba de laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas: -tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento. -concentración de glucosa en sangre: puede disminuir. - aclaramiento de creatinina: puede disminuir. -hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes tomando hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros aines; se desconoce el mecanismo. -concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar. -pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas. -sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en poblaciones especiales.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitada toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del snc, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción el uso de aines puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse suspender los aines, incluido el ibuprofeno. Ibuprofeno puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Embarazo.

No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En el primer y segundo trimestre de la gestación existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento en la pérdida previa y posterior a la implantación. Los estudios reproductivos realizados en animales, no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales, no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. El ibuprofeno

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Si se usan durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios o reducción del volumen de líquido amniótico. Al final del embarazo la madre puede tener posible prolongación del tiempo de hemorragia y efecto antiagregante, incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Lactancia.

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. Se debe evaluar riesgo beneficio.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar 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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir basada en CDS versión 12.0 de 24 de Marzo de 2021

Nueva Dosificación

Vía de administración: oral.

Ibuprofeno tabletas 400 mg:

Adultos y niños mayores de 12 años superiores a 40 kg: 1 tableta de 400 mg cada 6 a 8 horas. No se debe superar 1200 mg de ibuprofeno (3 tabletas) en 24 horas.

Tomar con alimentos; si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar al médico.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

tomar Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda:
Dosificación sugerida: 400 mg tres o cuatro veces al día. La dosis de ibuprofeno se debe ajustar a las necesidades de cada paciente y se puede disminuir o aumentar, dependiendo de la severidad de los síntomas, ya sea en la iniciación del tratamiento con el medicamento, cuando el paciente responda o deje de responder. Las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor con las dosis mayores del rango. La osteoartritis debería responder con las dosis intermedias del rango terapéutico del ibuprofeno. Se debe emplear la menor dosis de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:

Dosificación sugerida: 30 a 40 mg/kg/día en dosis divididas.

Condiciones reumáticas no articulares (tendinitis, bursitis, dolor en la parte baja de la espalda, síndrome de hombro agudo):

Dosificación sugerida: 400 mg. Tres o cuatro veces al día. En general, los estados agudos tienden a responder más rápidamente que las condiciones crónicas. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Lesiones de tejidos blandos (esguinces o distensiones):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas.

Dolor de leve a moderado diferente al musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis de ibuprofeno mayores de 400 mg no fueron más efectivas que la dosis de 400 mg.

Dismenorrea:

Dosificación sugerida: A partir de los primeros síntomas de dolor, el ibuprofeno debe administrarse en una dosis de 400 mg cada 4 horas hasta que sea necesario.

Antipirético:

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas para reducción de la fiebre.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2) si se requiere debe ser bajo estricto control médico

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto del miocárdio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno (Consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos – para el Subestudio ABPM).

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas gastrointestinales serias o fatales incluyendo hemorragia, inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Se debe administrar con precaución y con control médico.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando ocurra sangrado o ulceración GIs en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melena.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

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

Efectos Hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos (AINEs) se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anormalidad en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con otros AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis- dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



una descompensación renal manifiesta que típicamente se ve seguida por recuperación al estado pretratamiento al discontinuar el tratamiento con el AINE. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINES, usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINES puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINES, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p.ej., warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINES. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINES en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones) y se debe

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- Tiempos de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.
- Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.
- Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes que toman hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones:
Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Raro: leucopenia.
Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica (a veces Coombs positivo).

Agranulocitosis, eosinofilia, neutropenia, pancitopenia trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad:
Frecuentes: exantemas y picores.
Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas.
Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema.
Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente de remisión inmediata al discontinuar el medicamento).

Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raras: reacción psicótica, depresión.

Confusión, fragilidad emocional, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea.
Muy raras: meningitis aséptica.

Convulsiones, mareo, meningitis aséptica con fiebre y coma, somnolencia

Trastornos oftálmicos:
Poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea).
Raros: ambliopía tóxica. Xeroftalmia, escotoma.
Trastornos del oído y laberinto:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuente: tinnitus.
Poco frecuente: alteraciones auditivas.

Trastornos cardíacos:
Muy raros: insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones.

Trastornos vasculares:
Raros: edema.
Muy raros: hipertensión. Hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales:
Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito.
Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

Calambres o dolor abdominal, distensión abdominal, dolor epigástrico, duodenitis, esofagitis, estreñimiento, gastritis, hematemesis, indigestión, inflamación del intestino delgado o grueso, sensación de llenura del tracto GI (abultamiento y flatulencia), pancreatitis, resequead de la boca, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, úlcera gingival, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Trastornos hepatobiliares:
Raro: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico

Insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Muy raros: eritema cutáneo.

Alopecia, DRESS, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad, prurito, erupción/rash (incluyendo el tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, erupciones vesículo-bulosas, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Trastornos renales y urinarios:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Raros: toxicidad renal. Al igual que con otros AINES, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, insuficiencia renal, azotemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Glomerulitis, insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, necrosis tubular, poliuria, nefritis tubulointersticial, lesión de glomerulonefritis mínima.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raro: rigidez de cuello.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: cansancio.

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

Edema.

Investigaciones:

Disminución de la depuración de creatinina, disminución de la hemoglobina y hematocrito, incremento de la tensión arterial, pruebas de función hepática anormales, prolongación de los tiempos de coagulación.

Nuevas interacciones

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente el tiempo de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Anormalidad en Prueba de Laboratorio). Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AAII) y betabloqueadores: Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINES pueden disminuir la eficacia de los diuréticos y otras medicaciones antihipertensivas, incluso los inhibidores de la ECA, AAII y betabloqueadores.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. En los pacientes con función renal deteriorada (por ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un AAI y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de una insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones, debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un AAI y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Aspirina: No se recomienda el uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en enfermedades CV sin embargo no se ha concluido.

Corticosteroides: Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales (reducción de la síntesis renal de prostaglandinas), AINEs tales como el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Diuréticos: Estudios clínicos, así como observaciones al azar, han demostrado que el ibuprofeno puede reducir la eficacia y el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos, en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros AINEs. Por lo tanto, cuando se añada el ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otro diurético al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, se debe tener precaución en la terapia combinada y el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Efectos renales, para mayor información sobre los posibles efectos renales).

Litio: El ibuprofeno produjo un aumento relevante de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios saludables. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este periodo de administración concomitante de los medicamentos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos de toxicidad del litio. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoren los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

Antagonistas H-2: En estudios con voluntarios humanos, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

Metotrexato: Se recomienda tener precaución cuando el metotrexato se administre simultáneamente con AINEs, incluyendo el ibuprofeno. Debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. Puede producirse aumento en la toxicidad del metotrexato y puede resultar en niveles plasmáticos de metotrexato aumentados, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Otros AINEs: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Baclofeno: El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

Digoxina: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina con la administración conjunta con ibuprofeno.

Fenitoína: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína con la administración conjunta con ibuprofeno.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Colestiramina: La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal con posible disminución de su efecto. Aunque la relevancia clínica es desconocida.

Mifepristona: La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede producir teóricamente una disminución de la eficacia de este medicamento.

Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Tacrina: El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

Trombolíticos: La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Alcohol: El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Inhibidores del CYP2C9: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 12.0 de 24 de Marzo de 2021**

Nueva Dosificación

Vía de administración: oral.

Ibuprofeno tabletas 400 mg:

Adultos y niños mayores de 12 años superiores a 40 kg: 1 tableta de 400 mg cada 6 a 8 horas. No se debe superar 1200 mg de ibuprofeno (3 tabletas) en 24 horas.

Tomar con alimentos; si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar al médico.

Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

tomar Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda: Dosificación sugerida: 400 mg tres o cuatro veces al día. La dosis de ibuprofeno se debe ajustar a las necesidades de cada paciente y se puede disminuir o aumentar, dependiendo de la severidad de los síntomas, ya sea en la iniciación del tratamiento con el medicamento, cuando el paciente responda o deje de responder. Las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor con las dosis mayores del rango. La osteoartritis debería responder con las dosis intermedias del rango terapéutico del ibuprofeno. Se debe emplear la menor dosis de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:

Dosificación sugerida: 30 a 40 mg/kg/día en dosis divididas.

Condiciones reumáticas no articulares (tendinitis, bursitis, dolor en la parte baja de la espalda, síndrome de hombro agudo):

Dosificación sugerida: 400 mg. Tres o cuatro veces al día. En general, los estados agudos tienden a responder más rápidamente que las condiciones crónicas. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Lesiones de tejidos blandos (esguinces o distensiones):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas.

Dolor de leve a moderado diferente al musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.):

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis de ibuprofeno mayores de 400 mg no fueron más efectivas que la dosis de 400 mg.

Dismenorrea:

Dosificación sugerida: A partir de los primeros síntomas de dolor, el ibuprofeno debe administrarse en una dosis de 400 mg cada 4 horas hasta que sea necesario.

Antipirético:

Dosificación sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas para reducción de la fiebre.

Nuevas precauciones o advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) si se requiere debe ser bajo estricto control médico

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto del miocárdio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno (Consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos – para el Subestudio ABPM).

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas gastrointestinales serias o fatales incluyendo hemorragia, inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurra sangrado o ulceración GIs en pacientes que estén

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melena.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

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

Efectos Hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos (AINEs) se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con otros AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis- dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta que típicamente se ve seguida por recuperación al estado pretratamiento al discontinuar el tratamiento con el AINE. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINES, usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINES puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINES, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p.ej., warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINES. Cerca del 10% de los pacientes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones) y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- Tiempos de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.
- Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.
- Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes que toman hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Infecciones e infestaciones:

Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Raro: leucopenia.

Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica (a veces Coombs positivo).

Agranulocitosis, eosinofilia, neutropenia, pancitopenia trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad:

Frecuentes: exantemas y picores.

Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas.

Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente de remisión inmediata al discontinuar el medicamento).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raras: reacción psicótica, depresión.

Confusión, fragilidad emocional, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy raras: meningitis aséptica.

Convulsiones, mareo, meningitis aséptica con fiebre y coma, somnolencia

Trastornos oftálmicos:

Poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea).

Raros: ambliopía tóxica. Xeroftalmia, escotoma.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuente: tinnitus.

Poco frecuente: alteraciones auditivas.

Trastornos cardíacos:

Muy raros: insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones.

Trastornos vasculares:

Raros: edema.

Muy raros: hipertensión. Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales:

Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito.

Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.

Raros: perforaciones gastrointestinales.

Calambres o dolor abdominal, distensión abdominal, dolor epigástrico, duodenitis, esofagitis, estreñimiento, gastritis, hematemesis, indigestión, inflamación del intestino delgado o grueso, sensación de llenura del tracto GI (abultamiento y flatulencia), pancreatitis, resequedad de la boca, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, úlcera gingival, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Trastornos hepatobiliares:

Raro: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico

Insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Muy raros: eritema cutáneo.

Alopecia, DRESS, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad, prurito, erupción/rash (incluyendo el tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, erupciones vesículo-bulosas, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

Trastornos renales y urinarios:

Raros: toxicidad renal. Al igual que con otros AINES, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, insuficiencia renal, azotemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Glomerulitis, insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, necrosis tubular, poliuria, nefritis tubulointersticial, lesión de glomerulonefritis mínima.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raro: rigidez de cuello.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: cansancio.

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones

Edema.

Investigaciones:

Disminución de la depuración de creatinina, disminución de la hemoglobina y hematocrito, incremento de la tensión arterial, pruebas de función hepática anormales, prolongación de los tiempos de coagulación.

Nuevas interacciones

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente el tiempo de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que reciben anticoagulantes (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Anormalidad en Prueba de Laboratorio). Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AII) y betabloqueadores: Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs pueden disminuir la eficacia de los diuréticos y otras medicaciones antihipertensivas, incluso los inhibidores de la ECA, AII y betabloqueadores.

El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. En los pacientes con función renal deteriorada (por ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un AII y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de una insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones, debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un AII y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Aspirina: No se recomienda el uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en enfermedades CV sin embargo no se ha concluido.

Corticosteroides: Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales (reducción de la síntesis renal de prostaglandinas), AINEs tales como el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Diuréticos: Estudios clínicos, así como observaciones al azar, han demostrado que el ibuprofeno puede reducir la eficacia y el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos, en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros AINES. Por lo tanto, cuando se añada el ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otro diurético al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, se debe tener precaución en la terapia combinada y el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Efectos renales, para mayor información sobre los posibles efectos renales).

Litio: El ibuprofeno produjo un aumento relevante de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios saludables. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este periodo de administración concomitante de los medicamentos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos de toxicidad del litio. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

Antagonistas H-2: En estudios con voluntarios humanos, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

Metotrexato: Se recomienda tener precaución cuando el metotrexato se administre simultáneamente con AINES, incluyendo el ibuprofeno. Debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. Puede producirse aumento en la toxicidad del metotrexato y puede resultar en niveles plasmáticos de metotrexato aumentados, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINES y tacrolimus debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Otros AINES: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINES, pues la administración de diferentes AINES puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Baclofeno: El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

Digoxina: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina con la administración conjunta con ibuprofeno.

Fenitoína: Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína con la administración conjunta con ibuprofeno

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Colestiramina: La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal con posible disminución de su efecto. Aunque la relevancia clínica es desconocida.

Mifepristona: La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede producir teóricamente una disminución de la eficacia de este medicamento.

Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Tacrina: El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

Trombolíticos: La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Zidovudina: En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Alcohol: El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Sulfonilureas: Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Inhibidores del CYP2C9: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.

Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión basada en CDS versión 12.0 de 24 de Marzo de 2021

3.1.9.7 LIPITOR® TABLETAS 80 MG LIPITOR® TABLETAS 20 MG

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



LIPITOR® TABLETAS 10 MG

Expediente : 19935527 / 212444 / 212446
Radicado : 20201153459 / 20211144947
20201153477 / 20211144944
20201153484 / 20211144941
Fecha : 23/07/2021
Interesado : Pfizer S.A

Composición:

- Cada tableta contiene atorvastatina calcio trihidrato (forma cristalina I) equivalente a atorvastatina 80mg
- Cada tableta contiene atorvastatina calcica equivalente a atorvastatina 20mg
- Cada tableta contiene atorvastatina calcica 10,85 mg equivalente a atorvastatina base 10mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebro vascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento,

Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (lsn),

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la hmg- coa reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{Isn}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{Isn}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de alat o la asat $> 3 \times \text{Isn}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Efectos musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (cpk) en $> 10 \times \text{Isn}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la cpk. Los

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la cpk o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía.

El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo p450-3a4 (cyp 3a4), y/o el transporte de fármacos. Cyp-3a4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa vih/vhc, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la cpk), aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la cpk.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis.

Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente cerebrovascular hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ecc), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ecv) o ataque isquémico transitorio (ait) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostro una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ecc (123 vs. 204).

Función endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina a1c (hba1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril- coenzima a (hmgcoa), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003818, 2021003634 y 2021005335 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.15. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión basada en CDS versión 20.0 de Enero 24 de 2020

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada (véase la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas y la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (ver sección 4.8 Reacciones adversas, sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas y sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones especiales).

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

(Véase la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis. (Véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general (Véase la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas: Poblaciones Especiales).

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso – Efectos musculoesqueléticos y la sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso. Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados (ver sección 4.2 Posología y método de administración). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (véase sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o dónde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204) (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas: Accidente Cerebrovascular Recurrente).

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos). (Véase también la sección 4.2 Posología y Método de Administración: Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales y la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales en el uso: Efectos Músculoesqueléticos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina. (Véase la sección 4.4 advertencias especiales y precauciones especiales en el uso: Efectos sobre el Músculo Esquelético y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día) (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día (ver sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día (ver sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29, ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente (ver sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros productos medicinales).

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria (ver sección 4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.15, en el sentido de ajustar las indicaciones a las aprobadas en el registro (no puede tomarse la aprobación de una IPP, como una aprobación de modificaciones de indicaciones como argumenta el interesado). Para la información más amplia sobre los “beneficios” del producto, pueden utilizarse otros ítems de la IPP como estudios clínicos, tal como se indicó en el concepto del Acta 22 del 2020, numeral 3.1.9.15, ya que las indicaciones deben limitarse a las del registro, el cual no debe tener fines promocionales. En el caso del producto de la referencia, las indicaciones del registro son lo suficientemente amplias para brindar la información necesaria para el prescriptor. Debe evitarse utilizar las indicaciones de la IPP con fines promocionales del producto.

3.1.9.8 SIBILLA® CD

Expediente : 20145801
Radicado : 20211145743
Fecha : 26/07/2021
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene dienogest 2 mg, etinil estradiol 0,03 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Anticoncepción hormonal.

Anticonceptivo hormonal con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como: acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones: en caso de que haya persistencia de las siguientes enfermedades y condiciones, está contraindicado el uso de anticonceptivos orales combinados. Si se diagnostica una de las siguientes enfermedades durante la ingesta de las tabletas anticonceptivas combinadas, estas deberán ser suspendidas inmediatamente. El uso de gianda® tabletas recubiertas está contraindicado:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos y excipientes de la tableta recubierta;- presencia o historial de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Presencia o historial de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, angina pectoris y ataque isquémico transitorio)

Presencia de factor(es) de riesgo severo(s) o múltiples para trombosis venosa o arterial como por ejemplo:

O diabetes mellitus con síntomas vasculares

O hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión sanguínea (valores constantemente por encima de 140/90 mm hg)

O dislipoproteinemia severa

Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como por ejemplo resistencia a la apc, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulantelúpico).

Pancreatitis o un historial de ello si se relaciona con hipertrigliceridemia severa.

Presencia o historial de enfermedad hepática severa mientras que los valores de la función hepática no regresen a la normalidad (incluyendo síndrome de dubin-johnson, síndrome de rotor, trastornos del flujo, biliar).

Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos) o un historial positivo de la paciente para ello.

Condiciones malignas conocidas o sospechosas por influencia de esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.

Insuficiencia renal severa o trastorno renal agudo.

Amenorrea no explicada

Cirugía programada (por lo menos cuatro semanas de anticipación) y durante un periodo de inmovilización, (por ejemplo después de accidentes).

Trastornos sensoriales agudos, por ejemplo, trastornos visuales o auditivos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aumento en crisis epilépticas.

Las tabletas recubiertas activas de color blanco contienen lactosa monohidrato y las tabletas recubiertas inactivas de color verde contienen lactosa anhidra. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Las tabletas recubiertas inactivas de color verde contienen 0.003 mg de la laca de aluminio amarillo sunset fcf (e110) que puede producir reacciones alérgicas.

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 02 allegado mediante radicado 20211145743
- Información para prescribir versión 02 allegado mediante radicado 20211145743

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Forma de administración

Vía oral

Posología

Cómo tomar Sibilla CD

Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Cada blíster posterior debe empezarse el día después del último comprimido del blíster anterior. La metrorragia por privación suele iniciarse 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos del placebo y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejoría adicional tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres 3 a 6 meses después de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Cómo iniciar Sibilla CD

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si no se ha usado antes un anticonceptivo hormonal (en el mes pasado)
El uso de Sibilla CD debe iniciarse el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio después de utilizar otro anticonceptivo oral combinado (AOC)
La mujer debe iniciar Sibilla CD preferiblemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AHC previo, pero a más tardar el día después del intervalo habitual sin comprimido o con comprimido de placebo del AHC previo.

Cambio después de utilizar anillo vaginal o parche transdérmico
La mujer debe iniciar a utilizar Sibilla CD preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un paquete de ciclo, a más tardar el día que se deba realizar la siguiente aplicación.

Cambio después de utilizar un método de progestágeno solo (comprimido de progestágeno solo, inyección, implante anticonceptivo o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno)

Si se ha tomado anticonceptivos gestagénicos previamente, el cambio se puede hacer cualquier día (el cambio después de utilizar un implante o un SIU se debe realizar el día de su retirada, y el cambio después de utilizar un inyectable se debe hacer cuando corresponda la inyección siguiente). En cada caso, durante los primeros 7 días de toma de Sibilla CD, es necesario el uso adicional de un método de barrera.

Después de un aborto durante el primer trimestre

La mujer puede iniciar de inmediato. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre Se debe aconsejar a la mujer iniciar el uso de Sibilla CD del día 21 al 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se inicia después, la mujer debe utilizar un método adicional de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar realmente a utilizar el AOC, o la mujer tiene que esperar su primer período menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

Manejo de comprimidos omitidos

Los comprimidos omitidos de los últimos comprimidos verdes del blíster son comprimidos de placebo y por lo tanto se pueden obviar.

No obstante, se deben desechar para evitar prolongar de manera involuntaria la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones solo hacen referencia a los comprimidos activos blancos omitidos:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si la mujer demora menos de 12 horas en la toma de un comprimido, este se debe tomar de inmediato. La mujer debe tomarse los comprimidos siguientes en la hora habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si esta demora más de 12 horas en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de los comprimidos omitidos puede guiarse por las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse por más de 7 días.
2. Es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidos para lograr la supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Por lo tanto, se puede aconsejar lo siguiente en la práctica diaria:

Semana 1

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Además, debe utilizarse durante los 7 días siguientes un método de barrera como un preservativo. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y cuanto más cerca estén de la fase normal de comprimidos de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

La usuaria debe tomarse el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente en los 7 días previos al primer comprimido omitido, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso o si la mujer ha omitido más de un comprimido, debe aconsejarse utilizar medidas adicionales durante 7 días.

Semana 3

El riesgo de menor confiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo de 7 días. Sin embargo, ajustando la pauta de toma del comprimido, se puede evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al seguir cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar medidas anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días previos al primer comprimido omitido la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, esta debe seguir la primera de estas dos opciones y también utilizar medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



1. La usuaria debe tomar el último comprimido omitido en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, debe continuar la toma de los comprimidos a su hora habitual hasta que se consuman los comprimidos activos. Los 7 comprimidos verdes del placebo se deben desechar. Se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase tipo blíster. Es improbable que la usuaria tenga una metrorragia por privación hasta el final de la sección de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intercurrente en los días en que tome los comprimidos.
2. También puede aconsejarse a la mujer suspender la toma de los comprimidos activos del envase actual. En ese momento, debe tomar los comprimidos verdes de placebo durante un máximo de 7 días, incluidos los días en que omitió los comprimidos, y posteriormente, continuar con el siguiente envase.

Si la mujer omitió los comprimidos y posteriormente no presenta metrorragia por privación durante la fase de comprimidos de placebo, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales, es posible que la absorción de los principios activos no esté completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se produce vómito en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido activo recubierto, debe tomarse un nuevo comprimido activo (de reemplazo) lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, aplican los consejos relativos a los comprimidos omitidos, de conformidad con la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su pauta habitual de toma de comprimidos, tiene que tomar el (los) comprimido(s) adicional(es) de otro envase tipo blíster.

Cómo posponer una metrorragia por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase tipo blíster de Sibilla CD sin tomar los comprimidos de placebo de su envase actual. La prolongación se puede realizar durante el tiempo deseado hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante la prolongación, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Luego, se reanuda la toma regular de Sibilla CD tras la fase habitual de 7 días de comprimidos de placebo.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte su siguiente fase de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no tenga una metrorragia por privación y de que presente hemorragia intercurrente y manchado durante la toma del envase siguiente (como cuando se retrasa un periodo).

Información adicional para poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sibilla CD solamente está indicado para después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No aplica. Sibilla CD no está indicado para después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Sibilla CD está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Sibilla CD no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no implican un cambio del tratamiento en esta población de pacientes.

Nuevas Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes afecciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se está tomando AHC, su uso deberá suspenderse inmediatamente:

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).
- Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).
- Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- hipertensión grave.
- dislipoproteinemia intensa.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sibilla CD está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 4.5)."

Nuevas precaucioneso advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe conversar con la mujer la idoneidad de Sibilla CD.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla CD.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, debe interrumpirse el uso de AHC. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe iniciarse un método anticonceptivo alternativo adecuado.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo TEV. Otros medicamentos como Sibilla CD pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente a uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:

- el riesgo de TEV con Sibilla CD,
- cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán una TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados en dosis bajas ($<50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol) han encontrado que, de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán una TEV en un año.

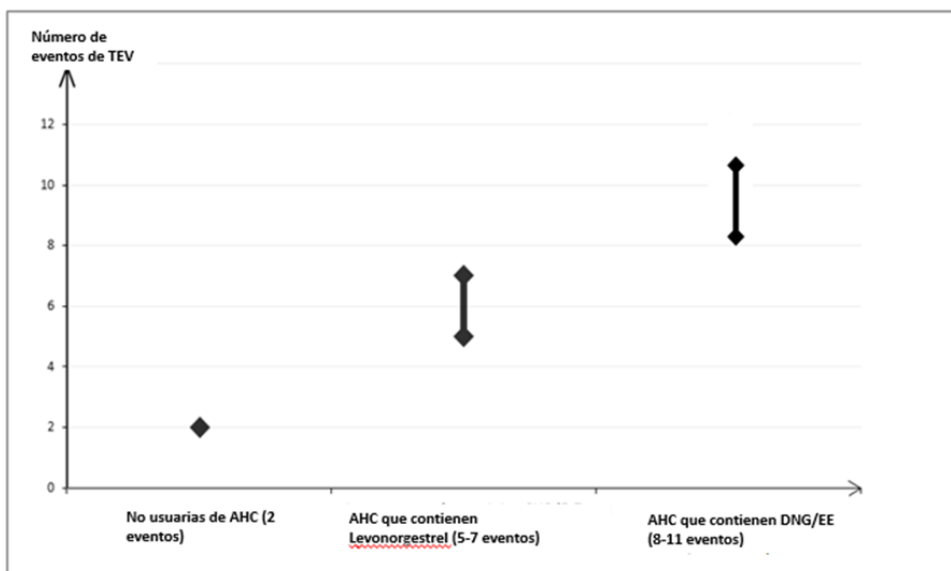
Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC en dosis bajas que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán una TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre unas 8 a 11 presentarán una TEV en un año.

El número de TEV por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el período de posparto.

La TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar de manera importante en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Sibilla CD está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante tener en cuenta si también hay presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Sibilla CD.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas a la TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No existe consenso acerca de la posible función de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico punzante.
- Aturdimiento ligero o mareo intenso.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si se produce oclusión en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla CD está contraindicado si una mujer presenta uno o varios factores de riesgo de TEA que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para su interrupción inmediata.
Otras afecciones asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos ojos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales indican que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de presión u opresión del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómito o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un aumento leve del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHC. El aumento del riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHC. Debido a que el cáncer de mama es inusual en mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman en la actualidad o que tomaron recientemente AHC es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

En raras ocasiones, en usuarias de AHC se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y aún más raro, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que toman AHC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor grave en la parte superior del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser mortales o amenazantes para la vida.

Otras afecciones

La depresión y el estado depresivo son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser seria y es un factor de riesgo bien conocido de las conductas suicidas y del suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres ponerse en contacto con sus médicos en caso de cambios repentinos de humor y síntomas depresivos, así sea poco después de iniciar el tratamiento.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AHC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si durante el uso de un AHC, aparece una presión arterial elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Si se considera adecuado, el uso de AHC se puede reanudar si se alcanzan los valores normotensivos con el tratamiento con antihipertensores. Sin embargo, los AHC deben retirarse si durante el uso de estos durante la hipertensión preexistente se presentan valores de presión arterial elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión arterial que no responde adecuadamente al tratamiento con antihipertensores.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AHC, pero los hallazgos de que exista una relación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con la colestasis, colelitiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden causar o agravar los síntomas de angioedema.

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesaria la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La incidencia de ictericia colestásica y/o prurito colestásico, que se produjeron previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales, hace necesaria la suspensión de los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no existen hallazgos que demuestren la necesidad de alterar el esquema terapéutico en mujeres diabéticas que usan AHC. No obstante, estas mujeres se deben observar atentamente, en especial al inicio del uso de AHC.

Se ha informado sobre el empeoramiento de la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante el uso de AHC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHC.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla CD, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante que la mujer preste atención a la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Sibilla CD en comparación con otros AHC, los síntomas de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer leer cuidadosamente el prospecto del envase y seguir las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y adaptarse a cada mujer en particular.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos omitidos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman ciertos medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AHC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o hemorragia intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para descartar un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir también un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca una metrorragia por privación durante la fase de comprimidos del placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que ocurra un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de metrorragia por privación, o si no se han producido dos metrorragias por privación, se debe descartar con seguridad un embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de la ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC), con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT), superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que estaban tomando medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Adicionalmente, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de la ALT en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los AHC (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



insuficiente de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El comprimido de placebo contiene colorante amarillo ocaso FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas

Las frecuencias de reacciones adversas durante el uso de dienogest 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg como anticonceptivo oral en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las tasas de frecuencia se definen como “Frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), “Poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y “Raras” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas adicionales que solo se presentaron en estudios posteriores a la comercialización y cuya frecuencia no puede estimarse se incluyen en la categoría “No conocida”.

Las reacciones adversas dentro de cada grupo de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales.	Salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Leiomioma uterino, lipoma de mama.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia.	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad.	
Trastornos endocrinos			Virilización.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito.	Anorexia.	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo.	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad .	Cambios repentinos de humor, disminución o aumento de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, migraña.	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares distonía.	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto.



Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva repentina, zumbidos, vértigo, deterioro de la audición.	
Trastornos cardíacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹ .	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión.	Tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación.	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómito, diarrea.	Gastritis, enteritis, dispepsia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, exantema cutáneo ³ , prurito ⁴ .	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios en la piel, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular.	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor mamario ⁵ .	Metrorreas por privación irregular ⁶ , hemorragias intercurrentes ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico.	Displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación.	Secreción mamaria.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Polimastia.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹ .	DOLOR torácico, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad.	Retención de líquidos.
Exploraciones complementarias		Aumento de peso.	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

1. incluida la frecuencia cardiaca acelerada.
2. incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.
3. incluido el exantema macular.
4. incluido el prurito generalizado.
5. incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.
6. incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.
7. constan de hemorragia vaginal y metrorragia.
8. incluida la hinchazón de las mamas.
9. incluida la astenia y el malestar general.

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se mencionan los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas En mujeres que tomaban AHC se ha informado los siguientes efectos adversos graves, los cuales se comentan en la sección 4.4:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumentó ligeramente entre las usuarias de AHC.

Como el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación con el riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC se desconoce.

- Tumores hepáticos.
- Carcinoma de cérvix.

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de las afecciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema.
- Disfunción hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intercurrente y/o fracaso anticonceptivo por la interacción de los AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos, ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, las usuarias de Sibilla CD deben

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ej. anticonceptivos con progestágenos solo o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados. Sibilla CD puede volver a iniciarse a las 2 semanas después de haber terminado el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en Sibilla CD

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que produzcan enzimas microsomales. Esto puede llevar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede dar lugar a una hemorragia intercurrente y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Tratamiento

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo del tratamiento concomitante y durante 28 días después de su suspensión.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos placebo y comenzar el siguientes envase de AOC de inmediato.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y posiblemente también oxacarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Substancias con efectos variables en la depuración de los AOC:

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manera concomitante con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente de interés en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para el VIH/VHC a fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que reducen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

La pertinencia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores potentes de enzimas de CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática del estrógeno o la progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib en dosis de 60 a 120 mg/día aumenta la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si los AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol se tomaban de manera concomitante.

Efectos de Sibilla CD en otros medicamentos

Los AOC pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

Con base en los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos indican que etinilestradiol inhibe la depuración de los sustratos de CYP1A2 y conduce a un aumento ligero (por ej. teofilina) o moderado (por ej. tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. Negar el texto de las indicaciones propuesto por el interesado dado que la indicación aprobada es como anticonceptivo en mujeres con signos de androgenización entre los que se encuentra el acné.
2. En el ítem de dosificación debe conservar el texto que alude al mayor riesgo de tromboembolismo en mujeres en post parto.
3. Aprobar contraindicaciones, advertencias, interacciones y reacciones adversas, interacciones.

Nuevas Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes afecciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se está tomando AHC, su uso deberá suspenderse inmediatamente:

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).
- Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).
- Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- hipertensión grave.
- dislipoproteinemia intensa.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sibilla CD está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 4.5).”

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe conversar con la mujer la idoneidad de Sibilla CD.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla CD.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, debe interrumpirse el uso de AHC. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe iniciarse un método anticonceptivo alternativo adecuado.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona están asociados con el menor riesgo TEV. Otros medicamentos como Sibilla CD pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente a uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:

- el riesgo de TEV con Sibilla CD,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo,
- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán una TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados en dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que, de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán una TEV en un año.

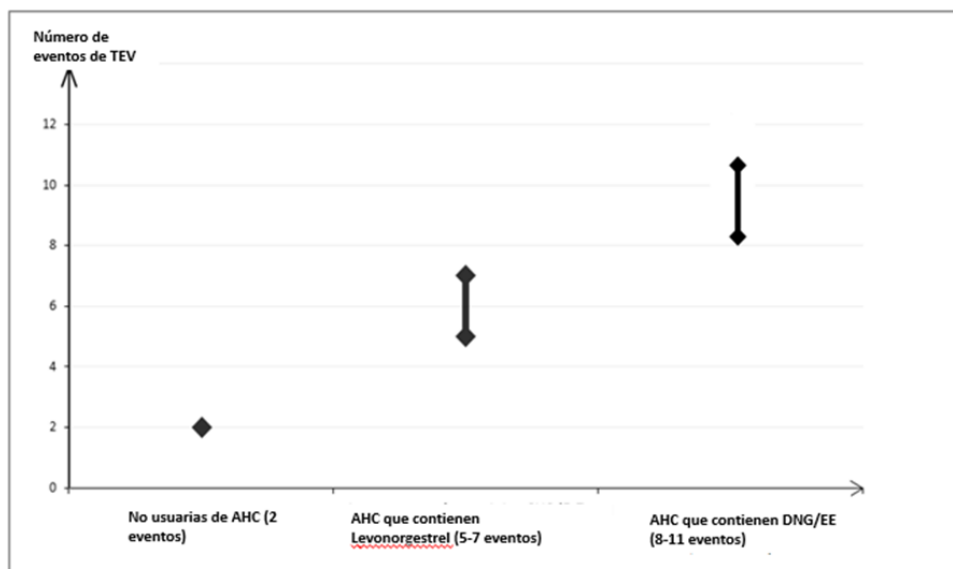
Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC en dosis bajas que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán una TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre unas 8 a 11 presentarán una TEV en un año.

El número de TEV por año es inferior al número esperado durante el embarazo o en el período de posparto.

La TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

Número de eventos de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar de manera importante en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Sibilla CD está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV



Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante tener en cuenta si también hay presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Sibilla CD.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas a la TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No existe consenso acerca de la posible función de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico punzante.
- Aturdimiento ligero o mareo intenso.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si se produce oclusión en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla CD está contraindicado si una mujer presenta uno o varios factores de riesgo de TEA que la pongan en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma importante con el aumento del IMC. En especial, es importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe remitir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para su interrupción inmediata.
Otras afecciones asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos ojos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los síntomas temporales indican que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de presión u opresión del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómito o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un aumento leve del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHC. El aumento del riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHC. Debido a que el cáncer de mama es inusual en mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman en la actualidad o que tomaron recientemente AHC es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

En raras ocasiones, en usuarias de AHC se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y aún más raro, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que toman AHC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor grave en la parte superior del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser mortales o amenazantes para la vida.

Otras afecciones

La depresión y el estado depresivo son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser seria y es un factor de riesgo bien conocido de las conductas suicidas y del suicidio. Se debe

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aconsejar a las mujeres ponerse en contacto con sus médicos en caso de cambios repentinos de humor y síntomas depresivos, así sea poco después de iniciar el tratamiento.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AHC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si durante el uso de un AHC, aparece una presión arterial elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Si se considera adecuado, el uso de AHC se puede reanudar si se alcanzan los valores normotensivos con el tratamiento con antihipertensores. Sin embargo, los AHC deben retirarse si durante el uso de estos durante la hipertensión preexistente se presentan valores de presión arterial elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión arterial que no responde adecuadamente al tratamiento con antihipertensores.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AHC, pero los hallazgos de que exista una relación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con la colestasis, coleditiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden causar o agravar los síntomas de angioedema.

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesaria la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La incidencia de ictericia colestásica y/o prurito colestásico, que se produjeron previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales, hace necesaria la suspensión de los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, no existen hallazgos que demuestren la necesidad de alterar el esquema terapéutico en mujeres diabéticas que usan AHC. No obstante, estas mujeres se deben observar atentamente, en especial al inicio del uso de AHC.

Se ha informado sobre el empeoramiento de la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante el uso de AHC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHC.



Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla CD, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante que la mujer preste atención a la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Sibilla CD en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer leer cuidadosamente el prospecto del envase y seguir las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y adaptarse a cada mujer en particular.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos omitidos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman ciertos medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AHC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o hemorragia intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para descartar un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir también un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca una metrorragia por privación durante la fase de comprimidos del placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que ocurra un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de metrorragia por privación, o si no se han producido dos metrorragias por privación, se debe descartar con seguridad un embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de la ALT

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC), con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT), superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que estaban tomando medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Adicionalmente, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de la ALT en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los AHC (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El comprimido de placebo contiene colorante amarillo ocaso FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Nuevas Reacciones Adversas

Las frecuencias de reacciones adversas durante el uso de dienogest 2 mg y etinilestradiol 0,03 mg como anticonceptivo oral en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las tasas de frecuencia se definen como “Frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), “Poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y “Raras” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas adicionales que solo se presentaron en estudios posteriores a la comercialización y cuya frecuencia no puede estimarse se incluyen en la categoría “No conocida”.

Las reacciones adversas dentro de cada grupo de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales.	Salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Leiomioma uterino, lipoma de mama.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia.	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad.	
Trastornos endocrinos			Virilización.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito.	Anorexia.	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo.	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad .	Cambios repentinos de humor, disminución o aumento de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, migraña.	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares distonía.	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto.



Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva repentina, zumbidos, vértigo, deterioro de la audición.	
Trastornos cardíacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹ .	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión.	Tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación.	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómito, diarrea.	Gastritis, enteritis, dispepsia.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, exantema cutáneo ³ , prurito ⁴ .	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios en la piel, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular.	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor mamario ⁵ .	Metrorreas por privación irregular ⁶ , hemorragias intercurrentes ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico.	Displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación.	Secreción mamaria.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Polimastia.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹ .	DOLOR torácico, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad.	Retención de líquidos.
Exploraciones complementarias		Aumento de peso.	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

1. incluida la frecuencia cardiaca acelerada.
2. incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.
3. incluido el exantema macular.
4. incluido el prurito generalizado.
5. incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.
6. incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.
7. constan de hemorragia vaginal y metrorragia.
8. incluida la hinchazón de las mamas.
9. incluida la astenia y el malestar general.

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se mencionan los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas En mujeres que tomaban AHC se ha informado los siguientes efectos adversos graves, los cuales se comentan en la sección 4.4:

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumentó ligeramente entre las usuarias de AHC.

Como el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación con el riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC se desconoce.

- Tumores hepáticos.
- Carcinoma de cérvix.

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de las afecciones para las que la asociación con el uso de AOC no es
- concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema.
- Disfunción hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intercurrente y/o fracaso anticonceptivo por la interacción de los AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos, ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nota: debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, las usuarias de Sibilla CD deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ej. anticonceptivos con progestágenos solo o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados. Sibilla CD puede volver a iniciarse a las 2 semanas después de haber terminado el tratamiento con este esquema de medicamentos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en Sibilla CD

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que produzcan enzimas microsomales. Esto puede llevar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede dar lugar a una hemorragia intercurrente y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Tratamiento

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo del tratamiento concomitante y durante 28 días después de su suspensión.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben desechar los comprimidos placebo y comenzar el siguientes envase de AOC de inmediato.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y posiblemente también oxacarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Substancias con efectos variables en la depuración de los AOC:

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran de manera concomitante con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente de interés en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para el VIH/VHC a fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que reducen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

La pertinencia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores potentes de enzimas de CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática del estrógeno o la progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib en dosis de 60 a 120 mg/día aumenta la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si los AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol se tomaban de manera concomitante.

Efectos de Sibilla CD en otros medicamentos

Los AOC pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

Con base en los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos indican que etinilestradiol inhibe la depuración de los sustratos de CYP1A2 y conduce a un aumento ligero (por ej. teofilina) o moderado (por ej. tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de



la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

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

3.1.9.9 CARDIOASPIRINA 100 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA CON PELICULA

Expediente : 1983281
Radicado : 20201151981 / 20211150910
Fecha : 02/08/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones:
Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- hipersensibilidad al ácido acetyl salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min).
- insuficiencia hepática severa.
- pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetyl salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.
- niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso:

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

Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. Ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

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

El metamizol y algunos aines como el ibuprofeno y naproxeno pueden atenuar el efecto inhibidor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria. Se debe aconsejar a los pacientes para que informen a su médico si están tomando ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o aines.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

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

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004546 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.12. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 06 basado en la CCDS V.06 Oct.2018 aprobado en Acta 13 de 2019 Numeral 3.4.1.9. allegado mediante radicado No. 20211150910

Nueva dosificación

Dosis y Método de administración Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos de CardioAspirina® 100mg se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastro resistentes no deben triturarse, romperse o masticarse.

Dosis

Una tableta (100mg) al día, a menos que su médico le de otra recomendación. Tratamiento de ataque cardíaco (infarto de miocardio): se administrará una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto cuando se confirme un ataque cardíaco. Después, se continuará con una dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg todos los días durante 30 días. Después de 30 días, su médico examinará una terapia adicional para prevenir otro ataque cardíaco. Para el tratamiento de un ataque cardíaco, las primeras tabletas deben morderse o masticarse para lograr una rápida absorción.

La dosis en infarto de miocardio previo, prevención secundaria de accidente cerebrovascular, pacientes con accidente isquémico transitorio, angina de pecho estable e inestable o en prevención de trombos después de intervención o cirugía vascular es de 81 a 325 mg al día

Nuevas contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, salicilatos o a cualquiera de los otros componentes de CardioAspirina®.
- Reacciones alérgicas a medicamentos para dolor, fiebre o inflamación (ácido acetil salicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)
- Antecedente de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y/o edema angioneurótico.
- Úlceras gastrointestinales agudas, sangrado gastrointestinal y/o enfermedad ácido-péptica.
- Mastocitosis
- Tendencia patológicamente elevada a sangrar. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Enfermedad hepática severa o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).
- Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100mg/día. Lactancia.
- Niños menores de 12 años NO deben usar este producto bajo ninguna circunstancia

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

CardioAspirina 100mg debe tomarse con precaución en los siguientes casos:

Insuficiencia hepática leve a moderada

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Evitar el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos.

Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ácido acetil salicílico (ASA). La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el caso de presentar melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos, interrumpa el tratamiento y acuda inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

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

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Manténgase fuera del alcance de los niños

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos adversos

Las reacciones farmacológicas adversas expuestas (ADR) se basan en notificaciones espontáneas postcomercialización con todas las formulaciones de Aspirina, incluyendo tratamiento oral a corto y a largo plazo, por tanto, no es pertinente una clasificación según las categorías de frecuencia de la CIOMS III.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático : Anemia hemorrágica - Anemia por deficiencia de hierro a con los respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas – Hemolisis- Anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad - Hipersensibilidad al fármaco - Edema y angioedema alérgico Reacción de anafilaxia - Choque anafiláctico con sus respectivos datos de laboratorio y manifestaciones clínicas Trastornos del sistema nervioso : Hemorragia cerebral e intracraneal - Mareo

Trastornos del oído y el laberinto : Tinnitus Trastornos cardiacos : Dificultad cardiorrespiratoria

Trastornos vasculares : Hemorragia - Hemorragia operatoria, Hematoma - Hemorragia muscular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis Síndrome de asma por analgésicos - Rinitis -Congestión nasal

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales Dispepsia - Dolor gastrointestinal - Dolor abdominal - Sangrado de las encías Inflamación gastrointestinal - Úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal - Perforación de una úlcera gastrointestinal con los respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas.

Trastornos hepatobiliares : Alteración hepática - Aumento de transaminasas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo : Sarpullido - Urticaria – Prurito

Trastornos renales y urinarios : Hemorragia urogenital - Disfunción renal - Insuficiencia renal aguda.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Nuevas interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.

- Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia. Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes como la heparina o derivados de la cumarina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.
- La administración concomitante de Nicorandín y Cardioaspirina, puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.
- Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación, medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.
- Metamizol: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico
- Uso concomitante de Acetazolamida y ASA, puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.
- Levotiroxina: los salicilatos a dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar una alteración de hormonas tiroideas.
- Vacuna de Varicela: Se recomienda NO usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.

- Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como: Ciclosporinas, tenoflovir, AINES en un paciente deshidratado, por lo cual se requiere precaución en pacientes manejados con diuréticos y AINES simultáneamente. y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).
- Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.
- Antidiabéticos: puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas)
- El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.
- No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato, Litio, Ácido Valproico, Fenitoína, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina, ya que los AINES pueden aumentar los niveles de estos en sangre.
- Medicamentos para gota (uricosúricos) que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.
- Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico
- Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.
- Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 22 de (2020), numeral 3.1.9.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que el interesado acepta las recomendaciones sugeridas por la Sala, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas.

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

Nueva dosificación

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis y Método de administración Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos de CardioAspirina® 100mg se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastro resistentes no deben triturarse, romperse o masticarse.

Dosis

Una tableta (100mg) al día, a menos que su médico le de otra recomendación. Tratamiento de ataque cardíaco (infarto de miocardio): se administrará una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto cuando se confirme un ataque cardíaco. Después, se continuará con una dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg todos los días durante 30 días. Después de 30 días, su médico examinará una terapia adicional para prevenir otro ataque cardíaco. Para el tratamiento de un ataque cardíaco, las primeras tabletas deben morderse o masticarse para lograr una rápida absorción.

La dosis en infarto de miocardio previo, prevención secundaria de accidente cerebrovascular, pacientes con accidente isquémico transitorio, angina de pecho estable e inestable o en prevención de trombos después de intervención o cirugía vascular es de 81 a 325 mg al día

Nuevas contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, salicilatos o a cualquiera de los otros componentes de CardioAspirina®.
- Reacciones alérgicas a medicamentos para dolor, fiebre o inflamación (ácido acetil salicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)
- Antecedente de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y/o edema angioneurótico.
- Úlceras gastrointestinales agudas, sangrado gastrointestinal y/o enfermedad ácido-péptica.
- Mastocitosis
- Tendencia patológicamente elevada a sangrar. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Enfermedad hepática severa o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).
- Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100mg/día. Lactancia.
- Niños menores de 12 años NO deben usar este producto bajo ninguna circunstancia

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales de empleo

CardioAspirina 100mg debe tomarse con precaución en los siguientes casos:

Insuficiencia hepática leve a moderada

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Evitar el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos.

Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ácido acetil salicílico (ASA). La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes.

En el caso de presentar melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos, interrumpa el tratamiento y acuda inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

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

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Manténgase fuera del alcance de los niños

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos adversos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones farmacológicas adversas expuestas (ADR) se basan en notificaciones espontáneas postcomercialización con todas las formulaciones de Aspirina, incluyendo tratamiento oral a corto y a largo plazo, por tanto, no es pertinente una clasificación según las categorías de frecuencia de la CIOMS III.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático : Anemia hemorrágica - Anemia por deficiencia de hierro a con los respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas – Hemolisis-Anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad - Hipersensibilidad al fármaco - Edema y angioedema alérgico Reacción de anafilaxia - Choque anafiláctico con sus respectivos datos de laboratorio y manifestaciones clínicas
Trastornos del sistema nervioso : Hemorragia cerebral e intracraneal - Mareo

Trastornos del oído y el laberinto: Tinnitus Trastornos cardiacos : Dificultad cardiorrespiratoria

Trastornos vasculares: Hemorragia - Hemorragia operatoria, Hematoma - Hemorragia muscular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis Síndrome de asma por analgésicos - Rinitis -Congestión nasal

Trastornos gastrointestinales Dispepsia - Dolor gastrointestinal - Dolor abdominal - Sangrado de las encías Inflamación gastrointestinal - Úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal - Perforación de una úlcera gastrointestinal con los respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas.

Trastornos hepato biliares: Alteración hepática - Aumento de transaminasas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sarpullido - Urticaria – Prurito

Trastornos renales y urinarios: Hemorragia urogenital - Disfunción renal - Insuficiencia renal aguda.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Nuevas interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia.** Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes como la heparina o derivados de la cumarina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.
- **La administración concomitante de Nicorandín y Cardioaspirina**, puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.
- **Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación,** medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.
- **Metamizol:** puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico
- **Uso concomitante de Acetazolamida y ASA,** puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.
- **Levotiroxina:** los salicilatos a dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar un alteración de hormonas tiroideas.
- **Vacuna de Varicela:** Se recomienda **NO** usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.
- **Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como:** Ciclosporinas, tenofovir, AINES en un paciente deshidratado, por lo cual se requiere precaución en pacientes manejados con diuréticos y AINES simultáneamente. y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).
- **Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA,** antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.
- **Antidiabéticos:** puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas)
- **El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal**
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.
- **No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato, Litio, Ácido Valproico, Fenitoina, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina,** ya que los AINES pueden aumentar los niveles de estos en sangre.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Medicamentos para gota (uricosúricos)** que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.
- **Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico
- **Interferón Alfa:** El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.
- **Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 06 basado en la CCDS V.06 Oct.2018 allegado mediante radicado No. 20211150910.

3.1.9.10 CLOPIDOGREL TABLETAS RECUBIERTAS X 75 MG

Expediente : 19980931
Radicado : 20211152570
Fecha : 03/08/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clopidogrel bisulfato 74% 101,351mg equivalente a clopidogrel 75mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de los eventos aterotrombóticos en:
- Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad vascular periférica establecida:

En pacientes con historia de infarto de miocardio (im) reciente, accidente cerebrovascular (acv) reciente o enfermedad vascular periférica (evp) establecida, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa del criterio combinado de valoración de nuevo acv isquémico (fatal o no-fatal), nuevo im (fatal o no-fatal) y otras causas de muerte vascular.

- Síndrome coronario agudo:

- En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento st (angina inestable / infarto de miocardio [im] sin onda q) incluyendo los pacientes que son manejados médicamente y aquellos que deben ser son manejados mediante sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin stents) o puentes aortocoronarios, clopidogrel ha demostrado disminuir la tasa del criterio

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- combinado de valoración de muerte cardiovascular, im o acv, así como la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, im, acv o isquemia refractaria.
- En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento st, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa general de muerte y la tasa del criterio combinado de valoración de muerte, re-infarto o acv.
- Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:
- Fibrilación auricular: en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (avk) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con aas está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia. Advertencias: el clopidogrel presenta interacción con los inhibidores de la bomba de protones, el uso concomitante de estos medicamentos reduce la efectividad del clopidogrel

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 precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Información para paciente Versión CO_CLOPIDOGREL_TAB REC_75MG_PIL_L
Fecha de revisión: 27 de julio del 2021
- Información para prescribir versión CO_CLOPIDOGREL_TAB REC_75MG_PI_L
Fecha de revisión: 27 de julio del 2021

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

General

- IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:
Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.
- Síndromes coronarios agudos:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg y continuar luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina.

En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos.

Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto o ACVI menor. Los pacientes adultos AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD21 ≥ 4) o ACVI (NIHSS2 ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel 300 mg seguida de clopidogrel 75 mg una vez al día y AAS (75mg – 100mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al evento y debe continuar durante 21 días seguido de un tratamiento antiplaquetario único.

- Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel

- Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido.

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa.

En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía.

El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fístula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones o advertencias

Desórdenes de sangrado y hematológicos

Debido al riesgo de sangrado, así como a efectos hematológicos indeseables, debe practicarse con rapidez determinación del recuento celular sanguíneo y/u otros exámenes pertinentes, cuando quiera que se sospeche que tales síntomas clínicos emergen durante el tratamiento en curso (véase 4.8 “Efectos Indeseables”). Por el incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel debe ser tomada con precaución.

Como con otros compuestos antiplaquetarios, clopidogrel debe usarse con precaución en pacientes que podrían estar en riesgo inminente de sangrado a causa de trauma, cirugía u otras condiciones patológicas, y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, incluyendo los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía. La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados. Si un paciente está programado para cirugía electiva y no se desean efectos antiplaquetarios, debe discontinuarse clopidogrel 7 días antes de la cirugía.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser usado con precaución en pacientes que tengan lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal o intraocular). Medicamentos que puedan inducir a lesiones gastrointestinales (tales como el AAS y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) deben ser utilizados con precaución en pacientes que estén tomando clopidogrel.

Se debe informar a los pacientes que cuando están tomando clopidogrel, solo o en combinación con AAS, un sangrado puede tomar más tiempo del usual en detenerse y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que ellos deben reportar cualquier sangrado inusual (sitio y duración) a su médico. Los pacientes deben informar a sus médicos y odontólogos que están tomando clopidogrel antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otro medicamento.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o Accidente cerebrovascular (ACV) quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel, ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto, ésta combinación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas en que la combinación ha demostrado ser beneficiosa. Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

- Inicio de la terapia
 - En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.
 - No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).
 - Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

- En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.
- ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Se ha reportado muy rara vez púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) luego del uso de clopidogrel, algunas veces luego de una breve exposición. Se caracteriza por

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente fatal, que requiere rápido tratamiento, incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, se debe considerar la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y se les debe suspender el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene menos efecto sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP) tratados con clopidogrel a las dosis recomendadas pueden presentar tasas de eventos cardiovasculares más altas que los pacientes con función normal de la vía CYP2C19. (ver Sección 5 Farmacocinética, Farmacogenética). Existen pruebas disponibles para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas pueden ser usadas como ayuda para determinar la estrategia terapéutica. Considere el uso de dosis más altas de Clopidogrel en pacientes que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 (Ver Sección 5 Farmacogenética y Sección 4.2 Posología y Método de Administración).

Debido a que clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo parcialmente a través del CYP2C19, se esperaría que el uso de productos medicinales que inhiben la actividad de esta enzima ocasionarían una disminución de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Reactividad cruzada entre tienopiridinas

Los pacientes deben ser evaluados por historia previa de hipersensibilidad a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) pues se ha reportado reactividad cruzada entre diferentes tienopiridinas (ver sección de Experiencia posmercado). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia. Pacientes quienes han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán recibir este medicamento.

Se esperaría que el uso de fármacos que inducen la actividad de CYP2C19 produzca un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y podrían potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19 (consulte la sección de interacciones).

Nuevas interacciones

interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Medicamentos asociados con riesgo de sangrado: existe un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando trombolíticos y heparina fueron administrados con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Ya que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes orales: A causa del incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, dos veces al día, durante un día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por la toma de clopidogrel. Como es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, su uso concomitante debe hacerse con precaución, aunque, clopidogrel y AAS (75-325 mg, una vez al día) se han administrado conjuntamente hasta por un año.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó la pérdida de sangre oculta por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, no está claro en la actualidad si existe un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, AINE y clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Otras terapias concomitantes: Puesto que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo, en parte, por el CYP2C19, es de esperar que el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el empleo concomitante de medicamentos que inhiban de manera moderada o potente la vía CYP2C19 (Ej. Omeprazol), (Ver Sección 4.4 y Sección 5 Farmacocinética, Farmacogenética). Si un inhibidor de la bomba de protones va a utilizarse con clopidogrel concomitantemente, considere usar el que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19 tal como pantoprazol.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300mg dosis de carga seguido por 75 mg día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 45% (día 1) y en un 40% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agregación Plaquetaria (IAP) con 5 μ M ADP fue disminuida en un 39%(24h) y en un 21%(día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel los resultados fueron similares, indicando que administrar clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser dada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis más alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg / día), se observó un grado de interacción similar al observado en los otros estudios de interacción omeprazol. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria se encontraban en el mismo nivel que el clopidogrel administrado solo en el régimen de dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos, fue administrado clopidogrel (300mg dosis de carga, seguido de 75mg día) solo o con pantoprazol (80mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 20% (día 1) y 14%(día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) disminuyó en un 15%(24h) y en un 11% (al día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó 2 esquemas de dosificación de clopidogrel (600mg dosis de carga, seguidos de 150mg día por 6 días, seguidos de 75mg día hasta el día 30 vs. 300mg dosis de carga, seguidos por 75mg al día hasta el día 30). Un sub análisis (n=18.432) correlacionó el uso de IBP (principalmente omeprazol y pantoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria y demostró que no hubo interacciones entre clopidogrel y el uso de los IBP para el criterio de evaluación primaria (muerte cardiovascular, IAM o ACV) o cualquiera de los criterios de evaluación secundaria incluida la trombosis del stent.

Se han adelantado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina, o ambos, atenolol y nifedipina. Por otra parte, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se influyó en forma significativa con la coadministración de fenobarbital, o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no se modificó con la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el volumen de absorción de clopidogrel.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (un sustrato de la CYP2C9) o el INR en pacientes en terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina incrementa el riesgo de sangrado por los efectos independientes de cada uno sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones *in Vitro*, clopidogrel inhibe la CYP2C9.

Es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de medicamentos como fenitoína y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

Medicamentos sustrato CYP2C8: se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios *in vitro* han mostrado que el incremento de la exposición a la repaglinida es debido a la inhibición de CYP2C8 causada por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (ejemplo repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en dos amplios estudios clínicos (CAPRIE y CURE) recibieron una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, reductores del colesterol, inhibidores de la GPIIb/IIIa, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por CYP2C19, el uso de fármacos que inducen la actividad de esta enzima resultaría en un aumento de los niveles de fármaco del metabolito activo de clopidogrel.

La rifamicina induce fuertemente CYP2C19, lo que resulta en un aumento del nivel de clopidogrel activo inhibición de metabolitos y plaquetas, que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como una precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que las modificaciones solicitadas por el interesado se derivan de una indicación que no ha sido evaluada ni aprobada por la Sala por lo cual recomienda al interesado realizar el trámite pertinente en el que soporte con evidencia clínica suficiente la ampliación de las indicaciones para incluir *“Pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto o ACVI menor. Los pacientes adultos AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD21 $\geq$ 4) o ACVI (NIHSS2 $\leq$ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel 300 mg seguida de clopidogrel 75 mg una vez al día y AAS (75mg – 100mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al evento y debe continuar durante 21 días seguido de un tratamiento antiplaquetario único”*.

3.1.9.11 INVEGA TRINZA

Expediente : 20112358
Radicado : 20201147554 / 20211154884
Fecha : 05/08/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada mL de suspensión contiene 200 mg de Palmitato de Paliperidona equivalente a 312 mg de Paliperidona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones

Invega trinza™, una inyección de 3 meses, está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que hayan sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses.

Contraindicaciones

Invega trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier otro componente de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, invega trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona

Precauciones y advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno:

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (snm), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros posibles signos clínicos incluyen la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mioglobulinuria (rabdomiólisis) y la insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran smn, se deberán suspender todos los antipsicóticos, incluido invega trinza™. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de invega trinza™.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004544 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM numeral 3.1.9.9 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 7 Abril 2020 allegado mediante radicado 20211154884
- Información para prescribir versión 7 Abril 2020 allegado mediante radicado 20211154884

Nueva dosificación

Posología y administración

INVEGA TRINZA® debe utilizarse solo luego de que se haya establecido el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como un tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las últimas dos dosis de la inyección de 1 mes sean de la misma concentración antes de iniciar la administración de INVEGA TRINZA®.

Posología

Iniciar la administración de INVEGA TRINZA® en el momento en que se debe programar la siguiente dosis de 1 mes de palmitato de paliperidona con una dosis de INVEGA TRINZA® basada en la dosis anterior de la inyección de 1 mes como se muestra en la Tabla 1. INVEGA TRINZA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo mensual de la siguiente dosis programada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Tabla 1. Conversión de la última dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona a la dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (INVEGA TRINZA®) con 3.5 como multiplicador

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si la última dosis de la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona es:	Iniciar la administración de INVEGA TRINZA® en la siguiente dosis:
75 mg	410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona
100 mg	546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona
150 mg	819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona

No se estudió la conversión del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona con dosis de 25 mg.

Luego de la dosis inicial de INVEGA TRINZA®, INVEGA TRINZA® debe administrarse cada 3 meses. De ser necesario, se puede ajustar la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del rango de 410 mg a 819 mg de palmitato de paliperidona (equivalente a 263 mg y 525 mg de paliperidona respectivamente) según la eficacia y/o la tolerabilidad individual del paciente. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA®, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Dosis omitida(s)

Ventana de dosificación. Debe evitarse omitir la dosis de INVEGA TRINZA®. Sin embargo, en casos excepcionales, se puede administrar la inyección al paciente hasta 2 semanas antes o después del plazo de 3 meses.

Dosis omitida > 3½ meses hasta 4 meses. Si han transcurrido más de 3½ meses (hasta 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, se debe administrar la dosis anterior de INVEGA TRINZA® lo antes posible y continuar con las inyecciones de 3 meses después de esta dosis.

Dosis omitida > 4 meses hasta 9 meses. Si han transcurrido más de 4 meses (hasta 9 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, NO administrar la siguiente dosis de INVEGA TRINZA®. Por el contrario, utilice el régimen para reiniciar el tratamiento que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen para reiniciar el tratamiento después de omitir la dosis de INVEGA TRINZA® durante > 4 meses hasta 9 meses



Última dosis del producto inyectable de 3 meses de INVEGA TRINZA®	Administrar el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, dos dosis con una semana entre ellas (en el músculo deltoides)		Luego administrar una dosis del producto inyectable de 3 meses de INVEGA TRINZA® (en el músculo deltoides* o en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona	75 mg	75 mg	410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona
546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	100 mg	100 mg	546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	100 mg	100 mg	819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona

* Ver las Instrucciones de uso para seleccionar la aguja para la inyección en el músculo deltoides según el peso corporal.

Dosis omitida > 9 meses. Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, reiniciar el tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como se describe en la información para prescribir de ese producto. Puede reanudarse el tratamiento con INVEGA TRINZA® luego de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses.

Información sobre la administración

Vía de administración: Intramuscular.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de algún material extraño o decoloración antes de su administración. Dentro de los 5 minutos antes de la administración de INVEGA TRINZA® al paciente, es importante agitar vigorosamente la jeringa durante al menos 15 segundos para asegurar una suspensión homogénea.

INVEGA TRINZA® es exclusivamente para uso intramuscular. No administrar por vía intravascular ni subcutánea. Evitar inyectar inadvertidamente en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una única inyección; no administrar la dosis en inyecciones separadas. Inyectar lentamente, de forma profunda en el músculo deltoides o en el músculo glúteo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INVEGA TRINZA® debe administrarse solo con las agujas de pared delgada que se proporcionan en el envase de INVEGA TRINZA®. No deben utilizarse las agujas del envase del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona ni otras agujas disponibles en el mercado para administrar INVEGA TRINZA®.

El tamaño recomendado de la aguja para administrar INVEGA TRINZA® en el músculo deltoides es determinado por el peso del paciente. Para aquellos que pesen ≥ 90 kg (≥ 200 lbs), se recomienda la aguja de pared delgada calibre 22 de 1½ pulgadas. Para aquellos que pesen < 90 kg (< 200 lbs), se recomienda la aguja de pared delgada calibre 22 de 1 pulgada. Administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deben alternarse entre los dos músculos deltoides.

El tamaño recomendado de la aguja para administrar INVEGA TRINZA® en el músculo glúteo, independientemente del peso corporal, es la aguja de pared delgada calibre 22 de 1½ pulgadas. Administrar en el cuadrante superior externo del músculo glúteo.

Las inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra INVEGA TRINZA® de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA TRINZA® con otros antipsicóticos son limitados.

Administración incompleta. Para evitar una administración incompleta de INVEGA TRINZA® asegúrese de agitar vigorosamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos, dentro de los 5 minutos antes de la administración, para asegurar una suspensión homogénea (ver sección Instrucciones de uso y Manipulación y eliminación). Sin embargo, en caso de una administración incompleta de la dosis, no vuelva a inyectar la dosis que quedó en la jeringa y tampoco administre otra dosis. Monitorear de cerca y tratar al paciente de forma adecuada hasta la próxima inyección de 3 meses de INVEGA TRINZA® programada.

Poblaciones especiales

Pediatría (menores de 18 años de edad)

La seguridad y la eficacia de INVEGA TRINZA® no se han estudiado en pacientes < 18 años de edad.

Ancianos (65 años de edad o mayores)

En general, la dosis recomendada de INVEGA TRINZA® para pacientes ancianos con una función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con una función renal normal. Como los pacientes ancianos podrían tener una función renal

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reducida, ver sección Insuficiencia renal a continuación para las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), el ajuste de la dosis se realiza al inicio del tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona; no se requiere un ajuste de dosis de INVEGA TRINZA®. La transición a INVEGA TRINZA® se realiza con una dosis en una relación de 3.5 a 1 con la dosis anteriormente estabilizada del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, como se describe anteriormente en la sección Posología. La dosis máxima recomendada de INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal leve 546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona.

No se recomienda administrar INVEGA TRINZA® a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).

Insuficiencia hepática

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Otras poblaciones

No se recomiendan ajustar la dosis de INVEGA TRINZA® según el sexo, la raza o el consumo de tabaco. (Para mujeres embarazadas o en período de lactancia, ver sección Embarazo y lactancia)

Cambio a partir de otros agentes antipsicóticos INVEGA TRINZA® debe utilizarse solo luego de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses

Si se discontinúa el tratamiento con INVEGA TRINZA® se deben tener en cuenta sus características de liberación prolongada. Tal como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación para síntomas extrapiramidales (SEP) existentes.

Cambio a partir de INVEGA TRINZA® al producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona

Para cambiar a partir de INVEGA TRINZA® al producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, este último debe administrarse en el momento en que debe administrarse la siguiente dosis de INVEGA TRINZA® utilizando la dosis

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



equivalente de 3.5 veces menor, como se muestra en la Tabla 3. Luego, las dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona deben continuar en intervalos mensuales.

Tabla 3. Conversión a partir de la última dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (INVEGA TRINZA® a la dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona utilizando 3.5 como un factor de conversión

Si la última dosis de INVEGA TRINZA® es:	Administrar el producto de 1 mes de palmitato de paliperidona con la siguiente dosis:
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 283 mg de paliperidona	75 mg
548 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	100 mg
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	150 mg

La dosis inicial, como se describe en la información para prescribir para el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona no es necesaria.

Cambio a partir de INVEGA TRINZA® a los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada

Para cambiar a partir de INVEGA TRINZA® a los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada, la dosis diaria de estos últimos debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA® y continuar durante los próximos meses luego de la última dosis de INVEGA TRINZA® como se describe en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona los regímenes de conversión de la dosis para permitir que los pacientes anteriormente estabilizados con dosis diferentes de INVEGA TRINZA® logren una exposición similar a la paliperidona con un comprimido de liberación prolongada diario de paliperidona.

Tabla 4. Dosis de INVEGA TRINZA® y regímenes de conversión de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona administrados una vez al día necesarios para lograr exposiciones similares a la paliperidona*



	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA®		
	≥ 3 meses a ≤ 18 semanas	> 18 semanas a ≤ 24 semanas	> 24 semanas
Última dosis de INVEGA TRINZA®	Dosis diaria de los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada		
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	6 mg	9 mg	12 mg

*Las dosis de los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada deben individualizarse teniendo en cuenta la razón del cambio, la respuesta al tratamiento anterior con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos o la tolerabilidad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran SMN, se deben discontinuar todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Discinesia tardía/Síntomas extrapiramidales

Los fármacos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina han sido asociados con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se requiere precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la retirada gradual de uno o ambos tratamientos.

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al prescribir INVEGA TRINZA® a pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, con síndrome de QT prolongado congénito y al utilizar fármacos que prolongan el intervalo QT de forma concomitante (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto en el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardíaca).

Reacciones de hipersensibilidad

Muy raramente se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes que han tolerado previamente a la risperidona o a la paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona (ver secciones Posología y administración y Reacciones adversas).

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de INVEGA TRINZA®; iniciar medidas de soporte generales, como sea clínicamente adecuado, y monitorear al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicado debido a la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia tengan un mayor riesgo intrínseco de presentar diabetes mellitus y a la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende totalmente. Se debe monitorear a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA TRINZA® para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus (ver también sección Reacciones adversas)

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Hipotensión ortostática

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA TRINZA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de convulsiones u otras afecciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo.

Pacientes ancianos con demencia

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad global

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes ancianos con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazola, olanzapina y quetiapina, presentaron un riesgo incrementado de mortalidad en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue 4% en comparación con 3.1% en pacientes con el placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares

En ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una incidencia mayor de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluida la muerte, en comparación con el placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Se ha reportado muy raramente agranulocitosis (< 1/10000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Se debe monitorear a los pacientes con antecedente de un recuento significativamente bajo de leucocitos, o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, durante los primeros meses del tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de INVEGA TRINZA® ante el primer signo de una reducción clínicamente significativa en el recuento de leucocitos en ausencia de otros factores causantes.

En pacientes con neutropenia clínicamente significativa se debe monitorear cuidadosamente la fiebre y otros síntomas o signos de infección, y tratarlos con prontitud si se presentaron. Se debe discontinuar INVEGA TRINZA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) y controlar el recuento de leucocitos hasta la recuperación.

Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV, antes y durante el tratamiento con INVEGA TRINZA® y tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

El médico debe sopesar los riesgos frente a los beneficios de prescribir fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos presentan mayor riesgo de padecer Síndrome neuroléptico maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta mayor sensibilidad puede incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen priapismo. Se ha reportado priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización (ver sección Reacciones adversas).

Regulación de la temperatura corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda una atención adecuada cuando se prescriba INVEGA TRINZA® a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, tomar medicación concomitante con acción anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis de algunos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal, Síndrome de Reye y tumor cerebral.

Administración

Se debe tener cuidado para evitar inyectar inadvertidamente INVEGA TRINZA® en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés) se ha observado durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a- adrenérgicos, como INVEGA TRINZA® (ver sección Reacciones adversas).

El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Debe advertirse al cirujano oftalmólogo del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgicos antes de la cirugía. No se ha

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



establecido el beneficio potencial de interrumpir la terapia de bloqueadores alfa 1 antes de la cirugía de cataratas y debe ser sopesado contra el riesgo de interrumpir la terapia antipsicótica.

Nuevas Reacciones Adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el consumo de palmitato de paliperidona, según la evaluación completa de la información disponible sobre el evento adverso. No se puede establecer fidedignamente una relación causal con el palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de 3 ensayos clínicos. Uno fue un ensayo de abstinencia/ prevención de recidiva aleatorizado, a largo plazo en el que 506 sujetos con esquizofrenia recibieron el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la fase abierta, de los cuales 379 continuaron recibiendo una única inyección de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta, y 160 fueron aleatorizados posteriormente para recibir al menos una dosis de INVEGA TRINZA® y 145 recibieron placebo durante la fase doble ciego, controlada con placebo. La duración promedio (desviación estándar [DE]) de la exposición durante la fase doble ciego fue 150 (79) días en el grupo con placebo y 175 (90) días en el grupo con INVEGA TRINZA®.

El segundo ensayo fue un estudio de no inferioridad, doble ciego, a largo plazo, con control activo, en el que 1429 sujetos gravemente enfermos fueron enrolados en la fase abierta y recibieron tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona. Los sujetos que cumplieron con el criterio de aleatorización fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para continuar con las inyecciones mensuales del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona (n = 512) o para cambiarse al grupo con INVEGA TRINZA® (n = 504) durante 48 semanas. La duración promedio (DE) de la exposición durante la fase doble ciego fue 295 (88) días en el grupo con INVEGA TRINZA® y de 287 (96) días en el grupo con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.

El tercer ensayo fue un estudio de fase 1, en el que 308 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron una única inyección de INVEGA TRINZA® en forma concomitante con otros antipsicóticos orales.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.



Las reacciones adversas reportadas en el ensayo a largo plazo de prevención de recidiva se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas identificadas para INVEGA TRINZA® resumidas por términos agrupados para la fase abierta y la fase doble ciego de un ensayo a largo plazo de prevención de recidiva en sujetos con esquizofrenia

	--- Fase abierta ---	--- Fase de doble ciego ---	
	Palmitato de paliperidona* (n = 506)	Placebo (n = 145)	INVEGA TRINZA® (n = 160)
Sistema de clasificación de órganos			
Reacción adversa ^b	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	26 (5.1)	6 (4.1)	16 (10.0)
Infección de las vías urinarias	2 (0.4)	2 (1.4)	5 (3.1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiper glucemia	0	7 (4.8)	3 (1.9)
Hiperinsulinemia	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Aumento de peso	52 (10.3)	5 (3.4)	14 (8.8)
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	23 (4.5)	3 (2.1)	8 (5.0)
Discinesia	1 (0.2)	2 (1.4)	1 (0.6)
Distonía	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Dolor de cabeza	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)
Parkinsonismo	23 (4.5)	0	7 (4.4)
Somnolencia	20 (4.0)	0	1 (0.6)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	8 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2 (0.4)	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	11 (2.2)	0	2 (1.3)
Vómitos	9 (1.8)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de mama			
Amenorrea	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Galactorrea	4 (0.8)	0	0

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Reacción en el lugar de la inyección	62 (12.3)	0	5 (3.1)

* Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA® antes de la aleatorización al grupo con placebo o con INVEGA TRINZA® en la fase doble ciego subsiguiente (ver sección *Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica*).

† Se combinaron los siguientes términos:
Taquicardia incluye: Taquicardia y taquicardia sinusal.
Reacción en el lugar de inyección incluye: reacción, eritema, extravasación, induración, inflamación, masas, nódulos, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección.
Aumento de peso incluye: Aumento de peso y aumento de la circunferencia de la cintura.
Infección de las vías respiratorias superiores incluye: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
Somnolencia incluye: Somnolencia, sedación.
Acatisia incluye: Acatisia, inquietud.
Parkinsonismo incluye: Parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, contracción muscular, rigidez musculoesquelética e hipersecreción salival.
Distonía incluye: Distonía y blefaroespasma

* La incidencia se basa en el número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso, no en el número de eventos.

Datos de otros estudios clínicos

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, el perfil de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo formulaciones orales e inyectables) es relevante para el otro. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con paliperidona y/o risperidona en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA® que no se incluyen en la Tabla 5, se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 6a. Reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA®

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa
Infecciones e infestaciones
Acarodermatitis, bronquitis, celulitis, cistitis, infección de oídos, infección ocular, gripe, onicomicosis, neumonía, infección de las vías respiratorias, sinusitis, absceso subcutáneo, amigdalitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Anemia, neutropenia, recuento reducido de leucocitos
Trastornos del sistema inmunitario
Hipersensibilidad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos
Glucosuria, hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, disminución del apetito, aumento del apetito, polidipsia, pérdida de peso*
Trastornos psiquiátricos
Agitación, anorgasmia, afecto embotado, estado confusional, depresión*, insomnio*, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso
Isquemia cerebral, trastornos de la atención, mareos, mareo postural, disartria, hipoestesia, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, discinesia tardía, temblores*
Trastornos oculares
Conjuntivitis, ojos secos, glaucoma, aumento del lagrimeo, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Dolor de oídos, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos
Bloqueo auriculoventricular, bradicardia, trastornos de la conducción, electrocardiograma anormal, QT prolongado en el electrocardiograma, palpitaciones, síndrome de taquicardia postural ortostática
Trastornos vasculares
Hipertensión*, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, congestión de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales
Malestar abdominal, dolor abdominal, queilitis, estreñimiento*, diarrea*, boca seca, dispepsia, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, dolor de dientes*
Trastornos hepatobiliares
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Acné, erupción medicamentosa, piel seca, eccema, eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia, dolor de espalda*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético*, dolor de cuello
Trastornos renales y urinarios
Disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Malestar en la mama, aumento de tamaño de la mama, dolor de las mamas, trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastornos de la menstruación*, disfunción sexual
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Astenia, aumento de la temperatura corporal, malestar en el pecho, dolor de pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, fatiga*, marcha anormal, malestar, edema*, pirexia
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos
Caídas
* Notificados en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA TRINZA® o el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.
° Edema incluye: Edema generalizado, periférico y con fovea.
Trastornos de la menstruación incluye: Menstruación irregular y oligomenorrea

Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 6b.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 6b. Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona.

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Aumento en el recuento de eosinófilos
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Anorexia
Trastornos del sistema nervioso
Trastornos en el equilibrio, convulsión*, coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, titubeo de cabeza, pérdida de conciencia, síndrome neuroléptico maligno, falta de respuesta a los estímulos
Trastornos oculares
Trastorno de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, hiperemia ocular, fotofobia
Trastornos cardíacos
Arritmia sinusal
Trastornos vasculares
Rubefacción, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, sibilancias
Trastornos gastrointestinales
Incontinencia fecal, fecaloma, obstrucción intestinal, lengua hinchada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Caspa, hiperqueratosis, dermatitis seborreica, decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Postura anómala, rabdomiólisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Congestión mamaria, secreción vaginal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Disminución de la temperatura corporal, induración, sed

* Convulsión incluye: Convulsiones del gran mal.

Eventos de especial interés en relación con la clase

Síntomas extrapiramidales (SEP). Datos de la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica) indicaron que la incidencia de eventos adversos relacionados con los SEP fue mayor en el grupo con INVEGA TRINZA® (13 sujetos [8.1%]) que en el grupo con placebo (5 sujetos [3.4%]). La evaluación de los SEP incluyó un análisis conjunto de los siguientes grupos de SEP: discinesia, distonía, hipercinesia, parkinsonismo y temblores.

Aumento de peso. En la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo se reportaron aumentos anómalos de $\geq 7\%$ de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 15 sujetos (10%) en el grupo con INVEGA TRINZA® y en 1 sujeto (1%) en el grupo con placebo. Por el contrario, se reportaron pérdidas anómalas del peso corporal ($\geq 7\%$), desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 2 sujetos (1%) en el grupo con INVEGA TRINZA® y en 12 sujetos (8%) en el grupo con placebo. Los cambios promedio en el peso corporal, desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego,



fueron +0.94 kg y -1.28 kg en los grupos con INVEGA TRINZA® y placebo, respectivamente.

Pruebas de laboratorio: Prolactina sérica. Durante la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo, se observaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia (> 13.13 ng/mL en varones y > 26.72 ng/mL en mujeres) en un porcentaje mayor de varones y mujeres en el grupo con INVEGA TRINZA® que en el grupo con placebo (9% vs. 3% y 5% vs. 3%, respectivamente). En el grupo con INVEGA TRINZA® el cambio promedio, desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, fue +2.90 ng/mL en varones (frente al -10.26 ng/mL en el grupo con placebo) y +7.48 ng/mL en mujeres (frente al -32.93 ng/mL en el grupo con placebo). En el grupo con INVEGA TRINZA® una mujer (2.4%) experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que, en el grupo con placebo, no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en mujeres. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en varones en ningún grupo.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y/o risperidona (Tablas 7). En la tabla, se detallan las frecuencias conforme a la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10000$, incluye reportes aislados
Desconocidas	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 7, las reacciones adversas se clasifican por categoría de frecuencia a partir de las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y risperidona, clasificadas por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos de paliperidona



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy raras</i>	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	
<i>Desconocidas</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Muy raras</i>	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia
<i>Desconocidas</i>	Intoxicación con agua
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raras</i>	Catatonía, manía, sonambulismo
<i>Desconocidas</i>	Trastorno alimentario relacionado al sueño
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy raras</i>	Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Desconocidas</i>	Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raras</i>	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
<i>Muy raras</i>	Trombosis venosa, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raras</i>	Pancreatitis
<i>Muy raras</i>	Ileo
Trastornos hepatobiliares	
<i>Desconocidas</i>	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Raras</i>	Angioedema
<i>Muy raras</i>	Alopecia
<i>Desconocidas</i>	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy raras</i>	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Muy raras</i>	Priapismo
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
<i>Muy raras</i>	Hipotermia, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección
<i>Desconocidas</i>	Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de reacción anafiláctica tras la administración del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante el período posterior a la comercialización en pacientes que, con anterioridad, han tolerado a la risperidona oral o la paliperidona oral

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacciones

Se recomienda precaución al prescribir INVEGA TRINZA® junto con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

Como el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), deben tenerse en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al momento de evaluar la posible interacción farmacológica.

Posibilidad de INVEGA TRINZA® para afectar a otros fármacos

No se prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica con fármacos que se metabolicen mediante isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) en concentraciones elevadas. No existen datos in vivo y se desconoce la relevancia clínica.

Dado que los principales efectos de la paliperidona se producen en el SNC (ver sección Reacciones adversas), INVEGA TRINZA® se debe utilizar con precaución si se combina con otros fármacos de acción central y con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Dada su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo al administrar INVEGA TRINZA® con otros agentes terapéuticos que tengan el mismo potencial.

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

Es poco probable que haya una interacción farmacocinética entre INVEGA TRINZA® y el litio.

Potencial de otros fármacos para afectar a INVEGA TRINZA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable que haya una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



podrían tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no hay indicios, in vitro ni in vivo, de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. En los estudios in vitro se ha observado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

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

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una disminución de aproximadamente 37% de los valores promedio de la $C_{máx}$ y del AUC en el estado estacionario de la paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZA® y aumentarla si fuera necesario. Por el contrario, al discontinuar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZA® y disminuirla si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

La paliperidona, un catión a pH fisiológico se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco que inhibe el transporte activo renal de fármacos catiónicos, no influye en la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de una única dosis de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) resultó en un incremento de aproximadamente 50% en los valores de la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de INVEGA TRINZA®. Esta interacción con INVEGA TRINZA® no se ha estudiado.

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

Uso concomitante de INVEGA TRINZA® con risperidona o con paliperidona oral
Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra INVEGA TRINZA® de manera concomitante con risperidona o

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA TRINZA® con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA TRINZA® con psicoestimulantes

El uso concomitante de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 22 de (2020), numeral 3.1.9.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación

Posología y administración

INVEGA TRINZA® debe utilizarse solo luego de que se haya establecido el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como un tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las últimas dos dosis de la inyección de 1 mes sean de la misma concentración antes de iniciar la administración de INVEGA TRINZA®.

Posología

Iniciar la administración de INVEGA TRINZA® en el momento en que se debe programar la siguiente dosis de 1 mes de palmitato de paliperidona con una dosis de INVEGA TRINZA® basada en la dosis anterior de la inyección de 1 mes como se muestra en la Tabla 1. INVEGA TRINZA® puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo mensual de la siguiente dosis programada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Tabla 1. Conversión de la última dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona a la dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (INVEGA TRINZA®) con 3.5 como multiplicador

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si la última dosis de la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona es:	Iniciar la administración de INVEGA TRINZA® en la siguiente dosis:
75 mg	410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona
100 mg	546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona
150 mg	819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona

No se estudió la conversión del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona con dosis de 25 mg.

Luego de la dosis inicial de INVEGA TRINZA®, INVEGA TRINZA® debe administrarse cada 3 meses. De ser necesario, se puede ajustar la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del rango de 410 mg a 819 mg de palmitato de paliperidona (equivalente a 263 mg y 525 mg de paliperidona respectivamente) según la eficacia y/o la tolerabilidad individual del paciente. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA®, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Dosis omitida(s)

Ventana de dosificación. Debe evitarse omitir la dosis de INVEGA TRINZA®. Sin embargo, en casos excepcionales, se puede administrar la inyección al paciente hasta 2 semanas antes o después del plazo de 3 meses.

Dosis omitida > 3½ meses hasta 4 meses. Si han transcurrido más de 3½ meses (hasta 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, se debe administrar la dosis anterior de INVEGA TRINZA® lo antes posible y continuar con las inyecciones de 3 meses después de esta dosis.

Dosis omitida > 4 meses hasta 9 meses. Si han transcurrido más de 4 meses (hasta 9 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, NO administrar la siguiente dosis de INVEGA TRINZA®. Por el contrario, utilice el régimen para reiniciar el tratamiento que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen para reiniciar el tratamiento después de omitir la dosis de INVEGA TRINZA® durante > 4 meses hasta 9 meses

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Última dosis del producto inyectable de 3 meses de INVEGA TRINZA®	Administrar el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, dos dosis con una semana entre ellas (en el músculo deltoides)		Luego administrar una dosis del producto inyectable de 3 meses de INVEGA TRINZA® (en el músculo deltoides* o en el músculo glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona	75 mg	75 mg	410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona
546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	100 mg	100 mg	546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	100 mg	100 mg	819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona

* Ver las Instrucciones de uso para seleccionar la aguja para la inyección en el músculo deltoides según el peso corporal.

Dosis omitida > 9 meses. Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA®, reiniciar el tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como se describe en la información para prescribir de ese producto. Puede reanudarse el tratamiento con INVEGA TRINZA® luego de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses.

Información sobre la administración

Vía de administración: Intramuscular.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de algún material extraño o decoloración antes de su administración. Dentro de los 5 minutos antes de la administración de INVEGA TRINZA® al paciente, es importante agitar vigorosamente la jeringa durante al menos 15 segundos para asegurar una suspensión homogénea.

INVEGA TRINZA® es exclusivamente para uso intramuscular. No administrar por vía intravascular ni subcutánea. Evitar inyectar inadvertidamente en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada únicamente por un profesional de la salud. Administrar la dosis en una única inyección; no administrar la dosis en inyecciones separadas. Inyectar lentamente, de forma profunda en el músculo deltoides o en el músculo glúteo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INVEGA TRINZA® debe administrarse solo con las agujas de pared delgada que se proporcionan en el envase de INVEGA TRINZA®. No deben utilizarse las agujas del envase del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona ni otras agujas disponibles en el mercado para administrar INVEGA TRINZA®.

El tamaño recomendado de la aguja para administrar INVEGA TRINZA® en el músculo deltoides es determinado por el peso del paciente. Para aquellos que pesen ≥ 90 kg (≥ 200 lbs), se recomienda la aguja de pared delgada calibre 22 de 1½ pulgadas. Para aquellos que pesen < 90 kg (< 200 lbs), se recomienda la aguja de pared delgada calibre 22 de 1 pulgada. Administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones deben alternarse entre los dos músculos deltoides.

El tamaño recomendado de la aguja para administrar INVEGA TRINZA® en el músculo glúteo, independientemente del peso corporal, es la aguja de pared delgada calibre 22 de 1½ pulgadas. Administrar en el cuadrante superior externo del músculo glúteo.

Las inyecciones deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra INVEGA TRINZA® de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA TRINZA® con otros antipsicóticos son limitados.

Administración incompleta. Para evitar una administración incompleta de INVEGA TRINZA® asegúrese de agitar vigorosamente la jeringa precargada durante al menos 15 segundos, dentro de los 5 minutos antes de la administración, para asegurar una suspensión homogénea (ver sección Instrucciones de uso y Manipulación y eliminación). Sin embargo, en caso de una administración incompleta de la dosis, no vuelva a inyectar la dosis que quedó en la jeringa y tampoco administre otra dosis. Monitorear de cerca y tratar al paciente de forma adecuada hasta la próxima inyección de 3 meses de INVEGA TRINZA® programada.

Poblaciones especiales

Pediatría (menores de 18 años de edad)

La seguridad y la eficacia de INVEGA TRINZA® no se han estudiado en pacientes < 18 años de edad.

Ancianos (65 años de edad o mayores)

En general, la dosis recomendada de INVEGA TRINZA® para pacientes ancianos con una función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con una función renal normal. Como los pacientes ancianos podrían tener una

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Insuficiencia renal

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 mL/min), el ajuste de la dosis se realiza al inicio del tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona; no se requiere un ajuste de dosis de INVEGA TRINZA®. La transición a INVEGA TRINZA® se realiza con una dosis en una relación de 3.5 a 1 con la dosis anteriormente estabilizada del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, como se describe anteriormente en la sección Posología. La dosis máxima recomendada de INVEGA TRINZA® en pacientes con insuficiencia renal leve 546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona.

No se recomienda administrar INVEGA TRINZA® a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).

Insuficiencia hepática

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Otras poblaciones

No se recomiendan ajustar la dosis de INVEGA TRINZA® según el sexo, la raza o el consumo de tabaco. (Para mujeres embarazadas o en período de lactancia, ver sección Embarazo y lactancia)

Cambio a partir de otros agentes antipsicóticos INVEGA TRINZA® debe utilizarse solo luego de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses

Si se discontinúa el tratamiento con INVEGA TRINZA® se deben tener en cuenta sus características de liberación prolongada. Tal como se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación para síntomas extrapiramidales (SEP) existentes.

Cambio a partir de INVEGA TRINZA® al producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona

Para cambiara partir de INVEGA TRINZA® al producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona, este último debe administrarse en el momento en que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe administrarse la siguiente dosis de INVEGA TRINZA® utilizando la dosis equivalente de 3.5 veces menor, como se muestra en la Tabla 3. Luego, las dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona deben continuar en intervalos mensuales.

Tabla 3. Conversión a partir de la última dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (INVEGA TRINZA® a la dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona utilizando 3.5 como un factor de conversión

Si la última dosis de INVEGA TRINZA® es:	Administrar el producto de 1 mes de palmitato de paliperidona con la siguiente dosis:
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona	75 mg
546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	100 mg
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	150 mg

La dosis inicial, como se describe en la información para prescribir para el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona no es necesaria.

Cambio a partir de INVEGA TRINZA® a los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada

Para cambiar a partir de INVEGA TRINZA® a los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada, la dosis diaria de estos últimos debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA® y continuar durante los próximos meses luego de la última dosis de INVEGA TRINZA® como se describe en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona los regímenes de conversión de la dosis para permitir que los pacientes anteriormente estabilizados con dosis diferentes de INVEGA TRINZA® logren una exposición similar a la paliperidona con un comprimido de liberación prolongada diario de paliperidona.

Tabla 4. Dosis de INVEGA TRINZA® y regímenes de conversión de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona administrados una vez al día necesarios para lograr exposiciones similares a la paliperidona*



	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA®		
	≥ 3 meses a ≤ 18 semanas	> 18 semanas a ≤ 24 semanas	> 24 semanas
Última dosis de INVEGA TRINZA®	Dosis diaria de los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada		
410 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 263 mg de paliperidona	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 350 mg de paliperidona	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 525 mg de paliperidona	6 mg	9 mg	12 mg

*Las dosis de los comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada deben individualizarse teniendo en cuenta la razón del cambio, la respuesta al tratamiento anterior con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos o la tolerabilidad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran SMN, se deben discontinuar todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Discinesia tardía/Síntomas extrapiramidales

Los fármacos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina han sido asociados con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se requiere precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la retirada gradual de uno o ambos tratamientos.

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al prescribir INVEGA TRINZA® a pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, con síndrome de QT prolongado congénito y al utilizar fármacos que prolongan el intervalo QT de forma concomitante (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Efecto en el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardíaca).

Reacciones de hipersensibilidad

Muy raramente se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes que han tolerado previamente a la risperidona o a la paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona (ver secciones Posología y administración y Reacciones adversas).

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de INVEGA TRINZA®; iniciar medidas de soporte generales, como sea clínicamente adecuado, y monitorear al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicado debido a la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia tengan un mayor riesgo intrínseco de presentar diabetes mellitus y a la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende totalmente. Se debe monitorear a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA TRINZA® para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus (ver también sección Reacciones adversas)

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Hipotensión ortostática

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes por su actividad bloqueante alfa-adrenérgico. INVEGA TRINZA® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



paciente a la hipotensión (por ejemplo; deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA TRINZA® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de convulsiones u otras afecciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo.

Pacientes ancianos con demencia

INVEGA TRINZA® no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad global

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes ancianos con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazola, olanzapina y quetiapina, presentaron un riesgo incrementado de mortalidad en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona, la mortalidad fue 4% en comparación con 3.1% en pacientes con el placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares

En ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una incidencia mayor de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluida la muerte, en comparación con el placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Se ha reportado muy raramente agranulocitosis (< 1/10000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Se debe monitorear a los pacientes con antecedente de un recuento significativamente bajo de leucocitos, o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, durante los primeros meses del tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de INVEGA TRINZA® ante el primer signo de una reducción clínicamente significativa en el recuento de leucocitos en ausencia de otros factores causantes.

En pacientes con neutropenia clínicamente significativa se debe monitorear cuidadosamente la fiebre y otros síntomas o signos de infección, y tratarlos con prontitud si se presentaran. Se debe discontinuar INVEGA TRINZA® en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) y controlar el recuento de leucocitos hasta la recuperación.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV, antes y durante el tratamiento con INVEGA TRINZA® y tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

El médico debe sopesar los riesgos frente a los beneficios de prescribir fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZA®, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos presentan mayor riesgo de padecer Síndrome neuroléptico maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta mayor sensibilidad puede incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen priapismo. Se ha reportado priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización (ver sección Reacciones adversas).

Regulación de la temperatura corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda una atención adecuada cuando se prescriba INVEGA TRINZA® a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, tomar medicación concomitante con acción anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis de algunos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal, Síndrome de Reye y tumor cerebral.

Administración

Se debe tener cuidado para evitar inyectar inadvertidamente INVEGA TRINZA® en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés) se ha observado durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a- adrenérgicos, como INVEGA TRINZA® (ver sección Reacciones adversas).

El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Debe advertirse al cirujano oftalmólogo del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgicos antes de la cirugía. No se ha establecido el beneficio potencial de interrumpir la terapia de bloqueadores alfa 1 antes de la cirugía de cataratas y debe ser sopesado contra el riesgo de interrumpir la terapia antipsicótica.

Nuevas Reacciones Adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el consumo de palmitato de paliperidona, según la evaluación completa de la información disponible sobre el evento adverso. No se puede establecer fidedignamente una relación causal con el palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de 3 ensayos clínicos. Uno fue un ensayo de abstinencia/ prevención de recidiva aleatorizado, a largo plazo en el que 506 sujetos con esquizofrenia recibieron el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la fase abierta, de los cuales 379 continuaron recibiendo una única inyección de INVEGA TRINZA® durante la fase abierta, y 160 fueron aleatorizados posteriormente para recibir al menos una dosis de INVEGA TRINZA® y 145 recibieron placebo durante la fase doble ciego, controlada con placebo. La duración promedio (desviación estándar [DE]) de la exposición durante la fase doble ciego fue 150 (79) días en el grupo con placebo y 175 (90) días en el grupo con INVEGA TRINZA®.

El segundo ensayo fue un estudio de no inferioridad, doble ciego, a largo plazo, con control activo, en el que 1429 sujetos gravemente enfermos fueron enrolados en la fase abierta y recibieron tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona. Los sujetos que cumplieron con el criterio de aleatorización fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para continuar con las inyecciones mensuales del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona (n = 512) o para cambiarse al grupo con INVEGA TRINZA® (n = 504) durante 48 semanas. La

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



duración promedio (DE) de la exposición durante la fase doble ciego fue 295 (88) días en el grupo con INVEGA TRINZA® y de 287 (96) días en el grupo con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.

El tercer ensayo fue un estudio de fase 1, en el que 308 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron una única inyección de INVEGA TRINZA® en forma concomitante con otros antipsicóticos orales.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Las reacciones adversas reportadas en el ensayo a largo plazo de prevención de recidiva se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas identificadas para INVEGA TRINZA® resumidas por términos agrupados para la fase abierta y la fase doble ciego de un ensayo a largo plazo de prevención de recidiva en sujetos con esquizofrenia

	--- Fase abierta ---	----- Fase de doble ciego -----	
	Palmitato de paliperidona* (n = 506)	Placebo (n = 145)	INVEGA TRINZA® (n = 160)
Sistema de clasificación de órganos			
Reacción adversa^b	n (%)^c	n (%)^c	n (%)^c
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	26 (5.1)	6 (4.1)	16 (10.0)
Infección de las vías urinarias	2 (0.4)	2 (1.4)	5 (3.1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiper glucemia	0	7 (4.8)	3 (1.9)
Hiperinsulinemia	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Aumento de peso	52 (10.3)	5 (3.4)	14 (8.8)
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	23 (4.5)	3 (2.1)	8 (5.0)
Discinesia	1 (0.2)	2 (1.4)	1 (0.6)
Distonía	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Dolor de cabeza	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)
Parkinsonismo	23 (4.5)	0	7 (4.4)
Somnolencia	20 (4.0)	0	1 (0.6)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	8 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2 (0.4)	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	11 (2.2)	0	2 (1.3)
Vómitos	9 (1.8)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de mama			
Amenorrea	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Galactorrea	4 (0.8)	0	0

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Reacción en el lugar de la inyección	62 (12.3)	0	5 (3.1)

* Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA® antes de la aleatorización al grupo con placebo o con INVEGA TRINZA® en la fase doble ciego subsiguiente (ver sección *Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica*).

† Se combinaron los siguientes términos:

Taquicardia incluye: Taquicardia y taquicardia sinusal.

Reacción en el lugar de inyección incluye: reacción, eritema, extravasación, induración, inflamación, masas, nódulos, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección.

Aumento de peso incluye: Aumento de peso y aumento de la circunferencia de la cintura.

Infección de las vías respiratorias superiores incluye: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Somnolencia incluye: Somnolencia, sedación.

Acatisia incluye: Acatisia, inquietud.

Parkinsonismo incluye: Parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, contracción muscular, rigidez musculoesquelética e hipersecreción salival.

Distonía incluye: Distonía y blefaroespasma

* La incidencia se basa en el número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso, no en el número de eventos.

Datos de otros estudios clínicos

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, el perfil de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo formulaciones orales e inyectables) es relevante para el otro. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con paliperidona y/o risperidona en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA® que no se incluyen en la Tabla 5, se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 6a. Reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA®

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa
Infecciones e infestaciones
Acarodermatitis, bronquitis, celulitis, cistitis, infección de oídos, infección ocular, gripe, onicomicosis, neumonía, infección de las vías respiratorias, sinusitis, absceso subcutáneo, amigdalitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Anemia, neutropenia, recuento reducido de leucocitos
Trastornos del sistema inmunitario
Hipersensibilidad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos
Glucosuria, hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, disminución del apetito, aumento del apetito, polidipsia, pérdida de peso*
Trastornos psiquiátricos
Agitación, anorgasmia, afecto embotado, estado confusional, depresión*, insomnio*, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso
Isquemia cerebral, trastornos de la atención, mareos, mareo postural, disartria, hipoestesia, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, discinesia tardía, temblores*
Trastornos oculares
Conjuntivitis, ojos secos, glaucoma, aumento del lagrimeo, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Dolor de oídos, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos
Bloqueo auriculoventricular, bradicardia, trastornos de la conducción, electrocardiograma anormal, QT prolongado en el electrocardiograma, palpitaciones, síndrome de taquicardia postural ortostática
Trastornos vasculares
Hipertensión*, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, congestión de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales
Malestar abdominal, dolor abdominal, queratitis, estreñimiento*, diarrea*, boca seca, dispepsia, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, dolor de dientes*
Trastornos hepatobiliares
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Acné, erupción medicamentosa, piel seca, eccema, eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia, dolor de espalda*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético*, dolor de cuello
Trastornos renales y urinarios
Disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Malestar en la mama, aumento de tamaño de la mama, dolor de las mamas, trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastornos de la menstruación*, disfunción sexual
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Astenia, aumento de la temperatura corporal, malestar en el pecho, dolor de pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, fatiga*, marcha anormal, malestar, edema*, pirexia
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos
Caídas
* Notificados en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA TRINZA® o el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.
° Edema incluye: Edema generalizado, periférico y con fovea.
Trastornos de la menstruación incluye: Menstruación irregular y oligomenorrea

Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 6b.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 6b. Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona.

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Aumento en el recuento de eosinófilos
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Anorexia
Trastornos del sistema nervioso
Trastornos en el equilibrio, convulsión*, coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, titubeo de cabeza, pérdida de conciencia, síndrome neuroléptico maligno, falta de respuesta a los estímulos
Trastornos oculares
Trastorno de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, hiperemia ocular, fotofobia
Trastornos cardíacos
Arritmia sinusal
Trastornos vasculares
Rubefacción, isquemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, sibilancias
Trastornos gastrointestinales
Incontinencia fecal, fecaloma, obstrucción intestinal, lengua hinchada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Caspa, hiperqueratosis, dermatitis seborreica, decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Postura anómala, rabdomiólisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Congestión mamaria, secreción vaginal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Disminución de la temperatura corporal, induración, sed

* Convulsión incluye: Convulsiones del gran mal.

Eventos de especial interés en relación con la clase

Síntomas extrapiramidales (SEP). Datos de la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo (ver sección Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica) indicaron que la incidencia de eventos adversos relacionados con los SEP fue mayor en el grupo con INVEGA TRINZA® (13 sujetos [8.1%]) que en el grupo con placebo (5 sujetos [3.4%]). La evaluación de los SEP incluyó un análisis conjunto de los siguientes grupos de SEP: discinesia, distonía, hipercinesia, parkinsonismo y temblores.

Aumento de peso. En la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo se reportaron aumentos anómalos de $\geq 7\%$ de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 15 sujetos (10%) en el grupo con INVEGA TRINZA® y en 1 sujeto (1%) en el grupo con placebo. Por el contrario, se reportaron pérdidas anómalas del peso corporal ($\geq 7\%$), desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 2 sujetos (1%) en el grupo con INVEGA TRINZA® y en 12 sujetos (8%) en el grupo con placebo. Los cambios promedio en el peso corporal, desde el

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, fueron +0.94 kg y -1.28 kg en los grupos con INVEGA TRINZA® y placebo, respectivamente.

Pruebas de laboratorio: Prolactina sérica. Durante la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo, se observaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia (> 13.13 ng/mL en varones y > 26.72 ng/mL en mujeres) en un porcentaje mayor de varones y mujeres en el grupo con INVEGA TRINZA® que en el grupo con placebo (9% vs. 3% y 5% vs. 3%, respectivamente). En el grupo con INVEGA TRINZA® el cambio promedio, desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, fue +2.90 ng/mL en varones (frente al -10.26 ng/mL en el grupo con placebo) y +7.48 ng/mL en mujeres (frente al -32.93 ng/mL en el grupo con placebo). En el grupo con INVEGA TRINZA® una mujer (2.4%) experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que, en el grupo con placebo, no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en mujeres. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en varones en ningún grupo.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y/o risperidona (Tablas 7). En la tabla, se detallan las frecuencias conforme a la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10000$, incluye reportes aislados
Desconocidas	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 7, las reacciones adversas se clasifican por categoría de frecuencia a partir de las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y risperidona, clasificadas por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos de paliperidona



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy raras</i>	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	
<i>Desconocidas</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Muy raras</i>	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia
<i>Desconocidas</i>	Intoxicación con agua
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raras</i>	Catatonía, manía, sonambulismo
<i>Desconocidas</i>	Trastorno alimentario relacionado al sueño
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy raras</i>	Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Desconocidas</i>	Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raras</i>	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
<i>Muy raras</i>	Trombosis venosa, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raras</i>	Pancreatitis
<i>Muy raras</i>	Ileo
Trastornos hepatobiliares	
<i>Desconocidas</i>	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Raras</i>	Angioedema
<i>Muy raras</i>	Alopecia
<i>Desconocidas</i>	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy raras</i>	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Muy raras</i>	Priapismo
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
<i>Muy raras</i>	Hipotermia, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección
<i>Desconocidas</i>	Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de reacción anafiláctica tras la administración del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante el período posterior a la comercialización en pacientes que, con anterioridad, han tolerado a la risperidona oral o la paliperidona oral

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacciones

Se recomienda precaución al prescribir INVEGA TRINZA® junto con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

Como el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona (ver sección Propiedades farmacocinéticas), deben tenerse en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al momento de evaluar la posible interacción farmacológica.

Posibilidad de INVEGA TRINZA® para afectar a otros fármacos

No se prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica con fármacos que se metabolizan mediante isoenzimas del citocromo P-450. En estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) en concentraciones elevadas. No existen datos in vivo y se desconoce la relevancia clínica.

Dado que los principales efectos de la paliperidona se producen en el SNC (ver sección Reacciones adversas), INVEGA TRINZA® se debe utilizar con precaución si se combina con otros fármacos de acción central y con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Dada su potencial para inducir hipotensión ortostática (ver sección Advertencias y precauciones: Hipotensión ortostática), se puede observar un efecto aditivo al administrar INVEGA TRINZA® con otros agentes terapéuticos que tengan el mismo potencial.

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

Es poco probable que haya una interacción farmacocinética entre INVEGA TRINZA® y el litio.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Potencial de otros fármacos para afectar a INVEGA TRINZA®

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable que haya una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 podrían tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no hay indicios, in vitro ni in vivo, de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. En los estudios in vitro se ha observado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

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

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una disminución de aproximadamente 37% de los valores promedio de la $C_{máx}$ y del AUC en el estado estacionario de la paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZA® y aumentarla si fuera necesario. Por el contrario, al discontinuar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZA® y disminuirla si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZA®.

La paliperidona, un catión a pH fisiológico se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco que inhibe el transporte activo renal de fármacos catiónicos, no influye en la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de una única dosis de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) resultó en un incremento de aproximadamente 50% en los valores de la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de INVEGA TRINZA®. Esta interacción con INVEGA TRINZA® no se ha estudiado.

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

Uso concomitante de INVEGA TRINZA® con risperidona o con paliperidona oral
Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra INVEGA TRINZA® de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA TRINZA® con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA TRINZA® con psicoestimulantes

El uso concomitante de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 7 Abril 2020 y la información para prescribir versión 7 Abril 2020, allegados mediante radicado 20211154884.

**3.1.9.12 TRANSTEC® 52.5 MCG/H
 TRANSTEC® 70 MCG / H
 TRANSTEC® 35 MCG / H**

Expediente : 19967652 / 19967654/ 19967651

Radicado : 20211156553 / 20211156554 / 20211156541

Fecha : 06/08/2021

Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada parche contiene buprenorfina 30 mg.
- Cada parche contiene buprenorfina 40 mg
- Cada parche contiene buprenorfina 20 mg

Forma farmacéutica:

- Solución para uso transdérmico (parche).

Indicaciones

Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Transtec ® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

Transtec® está contraindicado en: - hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes - en pacientes dependientes a los opioides y para el tratamiento de abstinencia por narcóticos. - condiciones en las cuales el centro y la función respiratoria se encuentren o pudieran deteriorarse gravemente. - pacientes que estén recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado dentro de las últimas dos semanas - pacientes que sufren de miastenia gravis. - pacientes que sufren de delirium tremens. - embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias

Transtec® sólo debe de usarse con precaución particular en intoxicación aguda por alcohol, en trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneo encefálico, pacientes en estado de shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto y aumento en la presión intracraneal sin posibilidades de ventilación.

La buprenorfina rara vez causa depresión respiratoria por lo que se debe tener cuidado cuando se trate a pacientes con función respiratoria deteriorada o pacientes que reciben medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria.

La buprenorfina produce menor dependencia que los agonistas opioides puros.

En estudios con voluntarios sanos y pacientes con transtec®, las reacciones de abstinencia no se han observado. Sin embargo, después del uso a largo plazo de transtec®, los síntomas de abstinencia similares a los ocurridos con otros opiáceos no pueden ser excluidos en su totalidad (véase la sección 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

En los pacientes que abusen de los opioides, la sustitución con buprenorfina puede evitar los síntomas de abstinencia, lo que puede resultar en algún abuso, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de los cuales se sospecha que tienen problemas de abuso de drogas.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática.

Por lo tanto, tales pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante el tratamiento con transtec®.

Como transtec® no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, el uso de este medicamento en pacientes por debajo de esta edad no está recomendado.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Pacientes con fiebre / calor externo.

La fiebre y la presencia de calor pueden aumentar la permeabilidad de la piel.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Teóricamente en tales situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden elevarse durante el tratamiento con transtec®. Por lo tanto, en el tratamiento con transtec®, se debe prestar atención al aumento de la posibilidad de reacciones a los opioides en pacientes con fiebre o en aquellos con una temperatura cutánea elevada debido a otras causas.

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.

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 reacciones adversas
- Inserto Versión 6.0 de abril de 2021 Basado en CCDS V.14 de abril de 2021
- Información para prescribir versión CCDS V.14 de abril de 2021

Nueva dosificación

Información para prescribir

Dosis y vía administración

Dosis

Pacientes mayores de 18 años de edad

La dosis de TRANSTEC® deberá ser adaptada a la condición particular de cada paciente: intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual. Se debe prescribir la dosis más baja posible adecuada para aliviar el dolor. Se encuentran disponibles 3 concentraciones de parches transdérmico para proveer dicho tratamiento: TRANSTEC®20 mg (35 µg/h, TRANSTEC® 30 mg (52.5 µg/h) y TRANSTEC®40 mg (70 µg/h).

Selección de dosis inicial:

Los pacientes a quienes previamente se les prescribió un analgésico de primer escalón de la OMS (no opioide) o un analgésico de segundo escalón (opioide débil) deberán iniciar con TRANSTEC®20 mg (35 µg/h). De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de un analgésico no opioide puede continuar, dependiendo de la condición médica general del paciente.

Cuando se cambia de un analgésico del tercer escalón (opioide fuerte) a TRANSTEC® y se escoge la concentración inicial del parche transdérmico, la naturaleza de la medicación previa, la administración y dosis diaria promedio se deberán tomar en cuenta para evitar la recurrencia del dolor. En general es aconsejable titular la dosis individualmente, comenzando con la concentración más baja del parche transdérmico (TRANSTEC®20 mg (35 µg/h). La experiencia clínica ha demostrado que los pacientes que fueron previamente tratados con dosificaciones diarias más altas de un opiáceo fuerte (en la dimensión de aproximadamente 120 mg de morfina oral), puede comenzar la terapia con la siguiente concentración más fuerte del parche transdérmico.

Para permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, se deben tener analgésicos de liberación inmediata complementarios durante la titulación de la dosis.

La concentración necesaria de TRANSTEC® debe adaptarse a los requerimientos de cada paciente y debe revisarse a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de TRANSTEC®, las concentraciones en suero de buprenorfina se elevan lentamente tanto en los pacientes tratados previamente con analgésicos como en aquellos que no los han recibido. Por lo tanto, no se espera un resultado rápido en el efecto. La primera evaluación analgésica deberá realizarse después de 24 horas.

La medicación analgésica previa (con excepción de los opioides transdérmicos) se debe prescribir en la misma dosis durante las primeras 12 horas después de cambiar a TRANSTEC®, así como la medicación apropiada de rescate a demanda en las siguientes 12 horas.

Titulación de dosis y terapia de mantenimiento

TRANSTEC® se debe reemplazarse después de 96 horas (4 días), a más tardar. Para conveniencia de uso, el parche se puede cambiar dos veces por semana en intervalos regulares, por ejemplo, siempre en lunes por la mañana y jueves por la noche. La dosis se debe ser titulada individualmente hasta obtener la eficacia analgésica. Si la analgesia es insuficiente al final del periodo de aplicación inicial, la dosis debe aumentarse, ya sea aplicando más de un parche transdérmico de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración del parche transdérmico.

Antes de aplicar de la siguiente concentración de TRANSTEC® la cantidad de los opioides totales administrados además del parche transdérmico previo deberán tenerse en

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



consideración, es decir, la cantidad total de opioides requeridos, y la dosis ajustada en consecuencia.

Pacientes menores de 18 años de edad

Como TRANSTEC® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, su uso en este grupo de edad no se recomienda.

Pacientes geriátricos:

No se requiere ajuste de la dosis de TRANSTEC® para pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se altera durante el curso de una falla renal, es posible su uso en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La buprenorfina es metabolizada en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con deterioro de la función hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deberán tener un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento con TRANSTEC®

Método de aplicación:

TRANSTEC® debe aplicarse en piel limpia, no irritada, sobre una superficie lisa y sin vello. No debe aplicarse en alguna parte de la piel con grandes cicatrices. Preferiblemente sitios en la parte superior del cuerpo: espalda alta o debajo de la clavícula sobre el pecho. En caso de vello, cortar con tijera (NO AFEITAR). Si el sitio de aplicación requiere limpieza, esta debe ser hecha con agua, no se debe usar jabón o algún otro agente limpiador. Deben evitarse las preparaciones para la piel que pudieran afectar la adhesión TRANSTEC® al área elegida para su aplicación.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. TRANSTEC® se tiene que aplicar inmediatamente después de retirarlo del sobre. Después de la remoción de la lámina plateada protectora, aplicar el parche en la zona elegida y presionar firmemente con la palma de la mano aproximadamente por 30 segundos. El parche no se verá afectado cuando se tome un baño (en la regadera) o al nadar. Sin embargo, no se debe exponer al calor excesivo (ejemplo: sauna o radiación infrarroja, etc.)

Cada parche de TRANSTEC® debe usarse continuamente por un máximo de 4 días. Después de la remoción del parche se debe aplicar el siguiente parche TRANSTEC® en un sitio diferente de la piel. Deje pasar al menos una semana antes de colocar un nuevo parche en la misma zona.

Interrupción de TRANSTEC®

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Después de la remoción de TRANSTEC® las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente con lo cual la analgesia se mantiene durante cierto tiempo. Esto debe tomarse en cuenta cuando se usen otros opioides después de TRANSTEC®. Como regla general, un opiáceo subsecuente sólo se puede administrar a las 24 horas después de retirado el parche de TRANSTEC®. Por el momento sólo se cuenta con información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la interrupción de TRANSTEC®.

Nuevas Reacciones Adversas

Información para prescribir

Reacciones secundarias y adversas

Los siguientes efectos adversos fueron reportados después de la administración de TRANSTEC® en estudios clínicos y de la farmacovigilancia post-comercialización.

Las frecuencias fueron clasificadas de la siguiente forma:

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 ($\leq 1/10,000$); desconocido (no pueden ser estimados a partir de la información disponible).

a) Los efectos adversos sistémicos reportados más comúnmente fueron la náusea y el vómito.

Los efectos adversos locales reportados más comúnmente fueron eritema y prurito.

b) **Trastornos del sistema inmune**

Muy raro: reacciones alérgicas serias*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raro: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Poco común: confusión, trastornos del sueño, inquietud

Raro: efectos psicoticomiméticos (por ejemplo, alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido.

Muy raro: dependencia, cambios de estado de ánimo.

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Común: mareo, dolor de cabeza
Poco común: sedación,
somnolencia
Raro: deterioro de concentración, trastornos del lenguaje,
entumecimiento, falta de equilibrio, parestesia
(por ejemplo, sensación punzante o de ardor en
la piel)
Muy raro: fasciculación muscular, parageusia

Trastornos oculares

Raro: alteración visual, vista borrosa, edema palpebral
Muy raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raro: otalgia

Trastornos cardíacos/vasculares

Poco común: trastornos circulatorios (como hipotensión o muy
raramente colapso circulatorio)
Raro: bochornos

Trastornos respiratorios torácica y del mediastino

Común: disnea
Raro: depresión respiratoria
Muy raro: hiperventilación, hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy común: náusea
Común: vómito, estreñimiento
Poco común: boca seca
Raro: pirosis
Muy raro: Sensación de nauseas.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Muy común: eritema, prurito
Común: exantema, diaforesis
Poco común: rash
Raro: urticaria
Muy raro: pústulas, vesículas
Desconocido: Dermatitis por contacto,
Decoloración de la piel por la aplicación

Trastornos renales y urinarios

Poco común: retención urinaria, trastornos de la micción

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: disminución en la erección

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración

Común: edema, cansancio

Poco común: debilidad

Raro: síntomas de abstinencia*, reacciones en el
sitio de administración

Muy raro: dolor en el tórax

* véase la sección c)

c) En algunos casos se pueden presentar reacciones alérgicas locales tardías con signos marcados de inflamación. En tales casos el tratamiento con TRANSTEC® debe ser discontinuado.

La buprenorfina posee un bajo riesgo de dependencia. Luego de la discontinuación de TRANSTEC®, los síntomas de abstinencia son improbables. Esto se debe a una muy lenta disociación de la buprenorfina de los receptores opioides y a una reducción gradual de la concentración de la buprenorfina en plasma (generalmente a lo largo de un periodo de 30 horas después de la remoción del último parche). Sin embargo, luego del uso de TRANSTEC®, durante un periodo prolongado, los síntomas de abstinencia que son similares a los que ocurren durante la abstinencia de opioides, no pueden ser completamente excluidos. Estos síntomas incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y desórdenes gastrointestinales.

INSERTO

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos TRANSTEC® puede causar efectos adversos, pero no todos los pacientes los presentan:

Los efectos adversos se clasifican como sigue:

Muy común : Más de 1 en 10 personas

Común : Más de 1 en 100 personas y menos de 1 en 10 personas

Poco común : Más de 1 en 1.000 personas y menos de 1 en 100 personas

Raros : Más de 1 en 10.000 personas y menos de 1 en 1.000 personas

Muy raros : Menos de 1 en 10.000 personas

Los siguientes efectos adversos han sido reportados:

Trastornos Sistema Inmune

Muy raros Reacciones alérgicas serias*

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos Metabolismo y Nutrición

Raros Pérdida del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Poco común Confusión, trastornos del sueño e inquietud.

Raros Ilusiones tales como alucinaciones, ansiedad y pesadillas,
disminución de la libido

Muy raros Dependencia, cambios de ánimo.

Trastornos Sistema Nervioso

Común Mareos, cefalea

Poco común Grados diversos de sedación, desde el cansancio hasta el embotamiento.

Raros Dificultad en la concentración, trastornos del habla, entumecimiento,
trastornos del equilibrio, parestesia (por ejemplo, sensación punzante o de
ardor en la piel)

Muy raros Contracción muscular, trastornos del gusto.

Trastornos Oculares

Raros Trastornos visuales, visión borrosa, edema palpebral

Muy raros Miosis (achicamiento de las pupilas)

Trastornos Oído Y Laberinto

Muy raros Otolgia

Trastornos Cardíacos / Vasculares

Poco común Trastornos circulatorios (tales como hipotensión o, raramente colapso
circulatorio).

Raros Bochornos.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales.

Común Falta de aire

Raros Dificultad para respirar (Depresión respiratoria)

Muy raros Respiración anormalmente acelerada, hipo

Trastornos Gastrointestinales

Muy común Náuseas

Común Vómitos, constipación

Poco común Sequedad bucal

Raros Pirosis

Muy raros Arcadas

Trastornos de la Piel (generalmente en el sitio de la aplicación)

Muy común Eritema, prurito

Común Cambios en la piel (exantema) generalmente con el uso repetido,
sudoración.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco común	Rash
Raros	Urticaria
Muy raros:	Pústulas, vesículas
Desconocido:	Dermatitis por contacto, Decoloración de la piel por la aplicación

Trastornos Renales y Urinarios

Poco común	Dificultad para orinar y retención urinaria (menos orina que lo normal).
------------	--

Trastornos Sistema Reproductivo

Raros	Dificultades con la erección.
-------	-------------------------------

Trastornos Generales

Común	Edema (hinchazón de las piernas), cansancio
Poco común	Fatiga
Raros	Síntomas de abstinencia*, reacciones en el sitio de administración.
Muy raros	Dolor al pecho

Si usted nota alguno de los efectos adversos indicados arriba, informe a su médico lo antes posible.

*En algunos casos pueden presentarse reacciones adversas retardadas con marcados signos de inflamación. En tal caso, debiera dejar de usar TRANSTEC® luego de hablar con su médico.

Si usted experimenta hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta, lo que puede causar dificultad para tragar o respirar, ronchas, desmayo, ojos y piel amarillentos (también llamado ictericia), retire el parche y llamar a su médico inmediatamente o pida ayuda a su servicio de urgencia más cercano. Estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica seria, muy rara.

Algunas personas pueden tener síndrome de abstinencia cuando han utilizado analgésicos potentes durante mucho tiempo y dejan de utilizarlos. El riesgo de tener efectos después de suspender el tratamiento con el parche de Transtec® es muy bajo. Sin embargo, si usted se siente agitado, ansioso, nervioso o tembloroso, si usted está hiperactivo, tiene dificultad para dormir o problemas de digestión, consulte a su médico.

Si cualquiera de las reacciones adversas se torna severa, o nota otra reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones así:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Información para prescribir

Dosis y vía administración

Dosis

Pacientes mayores de 18 años de edad

La dosis de TRANSTEC® deberá ser adaptada a la condición particular de cada paciente: intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual. Se debe prescribir la dosis más baja posible adecuada para aliviar el dolor. Se encuentran disponibles 3 concentraciones de parches transdérmico para proveer dicho tratamiento: TRANSTEC®20 mg (35 µg/h), TRANSTEC® 30 mg (52.5 µg/h) y TRANSTEC®40 mg (70 µg/h).

Selección de dosis inicial:

Los pacientes a quienes previamente se les prescribió un analgésico de primer escalón de la OMS (no opioide) o un analgésico de segundo escalón (opioide débil) deberán iniciar con TRANSTEC®20 mg (35 µg/h). De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la administración de un analgésico no opioide puede continuar, dependiendo de la condición médica general del paciente.

Cuando se cambia de un analgésico del tercer escalón (opioide fuerte) a TRANSTEC® y se escoge la concentración inicial del parche transdérmico, la naturaleza de la medicación previa, la administración y dosis diaria promedio se deberán tomar en cuenta para evitar la recurrencia del dolor. En general es aconsejable titular la dosis individualmente, comenzando con la concentración más baja del parche transdérmico (TRANSTEC®20 mg (35 µg/h)). La experiencia clínica ha demostrado que los pacientes que fueron previamente tratados con dosificaciones diarias más altas de un opiáceo fuerte (en la dimensión de aproximadamente 120 mg de morfina oral), puede comenzar la terapia con la siguiente concentración más fuerte del parche transdérmico.

Para permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, se deben tener analgésicos de liberación inmediata complementarios durante la titulación de la dosis.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La concentración necesaria de TRANSTEC® debe adaptarse a los requerimientos de cada paciente y debe revisarse a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de TRANSTEC®, las concentraciones en suero de buprenorfina se elevan lentamente tanto en los pacientes tratados previamente con analgésicos como en aquellos que no los han recibido. Por lo tanto, no se espera un resultado rápido en el efecto. La primera evaluación analgésica deberá realizarse después de 24 horas.

La medicación analgésica previa (con excepción de los opioides transdérmicos) se debe prescribir en la misma dosis durante las primeras 12 horas después de cambiar a TRANSTEC®, así como la medicación apropiada de rescate a demanda en las siguientes 12 horas.

Titulación de dosis y terapia de mantenimiento

TRANSTEC® se debe reemplazarse después de 96 horas (4 días), a más tardar. Para conveniencia de uso, el parche se puede cambiar dos veces por semana en intervalos regulares, por ejemplo, siempre en lunes por la mañana y jueves por la noche. La dosis se debe ser titulada individualmente hasta obtener la eficacia analgésica. Si la analgesia es insuficiente al final del periodo de aplicación inicial, la dosis debe aumentarse, ya sea aplicando más de un parche transdérmico de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración del parche transdérmico.

Antes de aplicar de la siguiente concentración de TRANSTEC® la cantidad de los opioides totales administrados además del parche transdérmico previo deberán tenerse en consideración, es decir, la cantidad total de opioides requeridos, y la dosis ajustada en consecuencia.

Pacientes menores de 18 años de edad

Como TRANSTEC® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, su uso en este grupo de edad no se recomienda.

Pacientes geriátricos:

No se requiere ajuste de la dosis de TRANSTEC® para pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se altera durante el curso de una falla renal, es posible su uso en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La buprenorfina es metabolizada en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con deterioro de la función hepática. Por

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deberán tener un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento con TRANSTEC®

Método de aplicación:

TRANSTEC® debe aplicarse en piel limpia, no irritada, sobre una superficie lisa y sin vello. No debe aplicarse en alguna parte de la piel con grandes cicatrices. Preferiblemente sitios en la parte superior del cuerpo: espalda alta o debajo de la clavícula sobre el pecho. En caso de vello, cortar con tijera (NO AFEITAR). Si el sitio de aplicación requiere limpieza, esta debe ser hecha con agua, no se debe usar jabón o algún otro agente limpiador. Deben evitarse las preparaciones para la piel que pudieran afectar la adhesión TRANSTEC® al área elegida para su aplicación.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. TRANSTEC® se tiene que aplicar inmediatamente después de retirarlo del sobre. Después de la remoción de la lámina plateada protectora, aplicar el parche en la zona elegida y presionar firmemente con la palma de la mano aproximadamente por 30 segundos. El parche no se verá afectado cuando se tome un baño (en la regadera) o al nadar. Sin embargo, no se debe exponer al calor excesivo (ejemplo: sauna o radiación infrarroja, etc.)

Cada parche de TRANSTEC® debe usarse continuamente por un máximo de 4 días. Después de la remoción del parche se debe aplicar el siguiente parche TRANSTEC® en un sitio diferente de la piel. Deje pasar al menos una semana antes de colocar un nuevo parche en la misma zona.

Interrupción de TRANSTEC®

Después de la remoción de TRANSTEC® las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente con lo cual la analgesia se mantiene durante cierto tiempo. Esto debe tomarse en cuenta cuando se usen otros opioides después de TRANSTEC®. Como regla general, un opiáceo subsecuente sólo se puede administrar a las 24 horas después de retirado el parche de TRANSTEC®. Por el momento sólo se cuenta con información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la interrupción de TRANSTEC®.

Nuevas Reacciones Adversas

Información para prescribir

Reacciones secundarias y adversas

Los siguientes efectos adversos fueron reportados después de la administración de TRANSTEC® en estudios clínicos y de la farmacovigilancia post-comercialización.

Las frecuencias fueron clasificadas de la siguiente forma:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 ($\leq 1/10,000$); desconocido (no pueden ser estimados a partir de la información disponible).

a) Los efectos adversos sistémicos reportados más comúnmente fueron la náusea y el vómito.

Los efectos adversos locales reportados más comúnmente fueron eritema y prurito.

b) Trastornos del sistema inmune

Muy raro: reacciones alérgicas serias*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raro: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Poco común: confusión, trastornos del sueño, inquietud

Raro: efectos psicoticomiméticos (por ejemplo, alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido.

Muy raro: dependencia, cambios de estado de ánimo.

Trastornos del sistema nervioso

Común: mareo, dolor de cabeza

Poco común: sedación, somnolencia

Raro: deterioro de concentración, trastornos del lenguaje, entumecimiento, falta de equilibrio, parestesia (por ejemplo, sensación punzante o de ardor en la piel)

Muy raro: fasciculación muscular, parageusia

Trastornos oculares

Raro: alteración visual, vista borrosa, edema palpebral

Muy raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raro: otalgia

Trastornos cardiacos/vasculares

Poco común: trastornos circulatorios (como hipotensión o muy

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



raramente colapso circulatorio)

Raro: bochornos

Trastornos respiratorios torácica y del mediastino

Común: disnea

Raro: depresión respiratoria

Muy raro: hiperventilación, hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy común: náusea

Común: vómito, estreñimiento

Poco común: boca seca

Raro: pirosis

Muy raro: Sensación de nauseas.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Muy común: eritema, prurito

Común: exantema,

diaforesis

Poco común: rash

Raro: urticaria

Muy raro: pústulas, vesículas

Desconocido: Dermatitis por

contacto,

Decoloración de la piel por la aplicación

Trastornos renales y urinarios

Poco común: retención urinaria, trastornos de la micción

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: disminución en la erección

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración

Común: edema, cansancio

Poco común: debilidad

Raro: síntomas de abstinencia*, reacciones en

el sitio de administración

Muy raro: dolor en el tórax

* véase la sección c)

c) En algunos casos se pueden presentar reacciones alérgicas locales tardías con signos marcados de inflamación. En tales casos el tratamiento con TRANSTEC® debe ser discontinuado.



La buprenorfina posee un bajo riesgo de dependencia. Luego de la discontinuación de TRANSTEC®, los síntomas de abstinencia son improbables. Esto se debe a una muy lenta disociación de la buprenorfina de los receptores opioides y a una reducción gradual de la concentración de la buprenorfina en plasma (generalmente a lo largo de un periodo de 30 horas después de la remoción del último parche). Sin embargo, luego del uso de TRANSTEC®, durante un periodo prolongado, los síntomas de abstinencia que son similares a los que ocurren durante la abstinencia de opioides, no pueden ser completamente excluidos. Estos síntomas incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y desórdenes gastrointestinales.

INSERTO

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos TRANSTEC® puede causar efectos adversos, pero no todos los pacientes los presentan:

Los efectos adversos se clasifican como sigue:

Muy común : Más de 1 en 10 personas
Común : Más de 1 en 100 personas y menos de 1 en 10 personas
Poco común : Más de 1 en 1.000 personas y menos de 1 en 100 personas
Raros : Más de 1 en 10.000 personas y menos de 1 en 1.000 personas
Muy raros : Menos de 1 en 10.000 personas

Los siguientes efectos adversos han sido reportados:

Trastornos Sistema Inmune

Muy raros Reacciones alérgicas serias*

Trastornos Metabolismo y Nutrición

Raros Pérdida del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Poco común Confusión, trastornos del sueño e inquietud.

Raros Ilusiones tales como alucinaciones, ansiedad y pesadillas,
disminución de la libido

Muy raros Dependencia, cambios de ánimo.

Trastornos Sistema Nervioso

Común Mareos, cefalea

Poco común Grados diversos de sedación, desde el cansancio hasta el embotamiento.

Raros Dificultad en la concentración, trastornos del habla, entumecimiento,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



trastornos del equilibrio, parestesia (por ejemplo, sensación punzante o de ardor en la piel)
Muy raros Contracción muscular, trastornos del gusto.

Trastornos Oculares

Raros Trastornos visuales, visión borrosa, edema palpebral
Muy raros Miosis (achicamiento de las pupilas)

Trastornos Oído Y Laberinto

Muy raros Otagia

Trastornos Cardíacos / Vasculares

Poco común Trastornos circulatorios (tales como hipotensión o, raramente colapso circulatorio).
Raros Bochornos.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales.

Común Falta de aire
Raros Dificultad para respirar (Depresión respiratoria)
Muy raros Respiración anormalmente acelerada, hipo

Trastornos Gastrointestinales

Muy común Náuseas
Común Vómitos, constipación
Poco común Sequedad bucal
Raros Pirosis
Muy raros Arcadas

Trastornos de la Piel (generalmente en el sitio de la aplicación)

Muy común Eritema, prurito
Común Cambios en la piel (exantema) generalmente con el uso repetido, sudoración.
Poco común Rash
Raros Urticaria
Muy raros: Pústulas, vesículas
Desconocido: Dermatitis por contacto, Decoloración de la piel por la aplicación

Trastornos Renales y Urinarios

Poco común Dificultad para orinar y retención urinaria (menos orina que lo normal).

Trastornos Sistema Reproductivo

Raros Dificultades con la erección.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos Generales

Común	Edema (hinchazón de las piernas), cansancio
Poco común	Fatiga
Raros	Síntomas de abstinencia*, reacciones en el sitio de administración.
Muy raros	Dolor al pecho

Si usted nota alguno de los efectos adversos indicados arriba, informe a su médico lo antes posible.

*En algunos casos pueden presentarse reacciones adversas retardadas con marcados signos de inflamación. En tal caso, debiera dejar de usar TRANSTEC® luego de hablar con su médico.

Si usted experimenta hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta, lo que puede causar dificultad para tragar o respirar, ronchas, desmayo, ojos y piel amarillentos (también llamado ictericia), retire el parche y llamar a su médico inmediatamente o pida ayuda a su servicio de urgencia más cercano. Estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica seria, muy rara.

Algunas personas pueden tener síndrome de abstinencia cuando han utilizado analgésicos potentes durante mucho tiempo y dejan de utilizarlos. El riesgo de tener efectos después de suspender el tratamiento con el parche de Transtec® es muy bajo. Sin embargo, si usted se siente agitado, ansioso, nervioso o tembloroso, si usted está hiperactivo, tiene dificultad para dormir o problemas de digestión, consulte a su médico.

Si cualquiera de las reacciones adversas se torna severa, o nota otra reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 6.0 de abril de 2021 Basado en CCDS V.14 de abril de 2021 y la información para prescribir versión CCDS V.14 de abril de 2021.

3.1.9.13 BIKTARVY® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20151884
Radicado : 20211156579
Fecha : 06/08/2021
Interesado : BIOTOSCAN FARM S.A

Composición:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene bictegravir como bictegravir sódico 50mg, emtricitabina 200mg, tenofovir alafenamida como tenofovir alafenamida fumarato 25mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Biktarvy® está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (vih 1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. administración concomitante con rifampicina y hierba de san juan (*hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias: a pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. pacientes coinfectados por el vih y el virus de las hepatitis b o c los pacientes con hepatitis b o c crónica tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. los datos de seguridad y eficacia de biktarvy en pacientes coinfectados por el vih 1 y el virus de la hepatitis c (vhc) son limitados.

Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis b (vhb). el abandono del tratamiento con biktarvy en pacientes coinfectados por vih y vhb se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por vih y vhb que abandonan el tratamiento con biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. enfermedad hepática no se ha establecido la seguridad y eficacia de biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (tarc) y se deben controlar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o abandono del tratamiento. peso y parámetros metabólicos durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el vih. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero a análogos de nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo-expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Infecciones oportunistas se debe informar a los pacientes de que ni BIKTARVY ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH. Osteonecrosis se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes de que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse. Nefrotoxicidad no se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida. Administración concomitante de otros medicamentos BIKTARVY no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. BIKTARVY se debe administrar al menos 2 horas antes de la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos. no se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato. biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

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 CO-JUL21-EU-MAY21 allegado mediante radicado 20211156579
- Información para prescribir versión CO-JUL21-EU-MAY21 allegado mediante radicado 20211156579

Nueva Dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Una tableta que se debe tomar una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otra tableta. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes ≥ 65 años de edad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes adultos con enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado < 15 ml/minuto) que están recibiendo hemodiálisis crónica. Sin embargo, en general se debe evitar Biktarvy y solo se debe utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, administrar la dosis diaria de Biktarvy una vez finalizado el tratamiento de hemodiálisis.

Se debe evitar el inicio del tratamiento con Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Biktarvy en estas poblaciones.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Biktarvy en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Biktarvy se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.

Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con Biktarvy en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con Biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o abandono del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que ni Biktarvy ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes de que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Biktarvy, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Biktarvy en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis crónica

En general se debe evitar Biktarvy, pero se puede usar en adultos con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que están recibiendo hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que estaban recibiendo hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo hasta las 96 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal.

La eficacia también se mantuvo en la fase de extensión del estudio en la que 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. Aunque no se identificaron reacciones adversas adicionales, las implicaciones de una mayor exposición a emtricitabina siguen siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Excipientes

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

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II

y III realizados con Biktarvy y en la experiencia poscomercialización. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy durante 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida, intento de suicidio (particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistentes), ansiedad, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , erupción, prurito, urticaria ⁴
Raras:	síndrome de Stevens-Johnson ⁵
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

1. Con la excepción de angioedema, anemia, urticaria y síndrome de Stevens-Johnson (ver notas 2-5), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de Biktarvy. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 144 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490).

2. Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

3. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían emtricitabina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



4. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían tenofovir alafenamida.

5. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de Biktarvy. La frecuencia se ha calculado utilizando $3/X$, donde X representa el número acumulado de sujetos expuestos a Biktarvy en ensayos clínicos ($n=3.963$).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 144. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] $\mu\text{mol/l}$); 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8] $\mu\text{mol/l}$), y 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] $\mu\text{mol/l}$) desde el inicio hasta la semana 144 en los grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 144 en los pacientes a los que se administró Biktarvy en estudios clínicos.

Cambios en la bilirrubina

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 17 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con Biktarvy durante 144 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (12 %) y de grado 2 (4 %) ($\geq 1,0$ a $2,5 \times$ límite superior de la normalidad [LSN]), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



laboratorio relacionados con el hígado. Cinco pacientes a los que se administró Biktarvy (1 %) presentaron aumentos de la bilirrubina de grado 3 que no se consideraron relacionados con el fármaco del estudio. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 144 en los estudios clínicos de Biktarvy.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró Biktarvy (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de Biktarvy fue similar al de los pacientes mono infectados por VIH-1.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 y el estudio específico GS-US-380-4449 en pacientes ≥ 65 años de edad (evaluación de 86 pacientes infectados por el VIH-1, virológicamente suprimidos de ≥ 65 años) incluyeron 111 pacientes de ≥ 65 años que recibieron Biktarvy. En estos pacientes no se observaron diferencias en el perfil de seguridad de Biktarvy.

Pacientes con insuficiencia renal

Se evaluó la seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto con un solo grupo (GS-US-292-1825), en el que 55 pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica y enfermedad renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) que estaban en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija durante 96 semanas. En la fase de extensión del estudio GS-US-292-1825, 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. En este estudio no se identificaron reacciones adversas adicionales en pacientes con enfermedad renal terminal que estaban recibiendo hemodiálisis crónica.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



del efecto terapéutico de Biktarvy y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.

Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (breast cancer resistance protein). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej. macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver también la tabla a continuación).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, organic cation transporter 2) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion transporter 1) in vitro. La administración concomitante de Biktarvy con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. Biktarvy se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP in vivo.

Emtricitabina

Los estudios in vitro y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que

el potencial de interacciones mediadas por CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Biktarvy con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Biktarvy con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Otras interacciones

Las interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %- 143 %).

Tabla 1: Interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bictegravir, componente de Biktarvy.
ANTIINFECIOSOS		
Antimicobacterianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 75 % C _{max} : ↓ 28 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bictegravir, componente de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bictegravir ¹ (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bictegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
Fármacos antivirales contra el VIH-1		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bictegravir ¹ (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bictegravir ¹ (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bictegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante con boceprevir o telaprevir puede afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida en base a los datos <i>in vitro</i> .	No se recomienda la administración concomitante.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ²	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg³ una vez al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bictegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 57 % C_{min}: ↓ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bictegravir¹ (Inhibición de CYP3A)	Bictegravir: AUC: ↓ 61 % C_{min}: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Itraconazol Posaconazol (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de itraconazol o posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bictegravir, componente de Biktarvy.
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida⁴ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % C_{min}: ↓ 57 % Interacción no estudiada con bictegravir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	No se recomienda la administración concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL pH		
Suspensión antiácida que contiene magnesio y/o aluminio (20 ml dosis única [®]), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % C _{min} : ↓ 58 % Bictegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ C _{min} : ↔ Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % C _{min} : ↓ 80 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % C _{min} : ↓ 49 %	Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bictegravir (ver sección 4.4). Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % C _{min} : ↓ 71 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{min} : ↓ 25 %	Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.
Carbonato de calcio (1200 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % C _{min} : ↓ 42 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{min} : ↔	Biktarvy y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida [®]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ No se espera interacción con bictegravir y emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
INMUNOSUPRESORES		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ciclosporina (via intravenosa u oral) (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (via intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (via intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (500 mg dos veces al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bicitegravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bicitegravir ¹ Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{min} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

1. Este estudio se realizó utilizando bicitegravir 75 mg en dosis única.
2. Este estudio se realizó utilizando bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día.
3. Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.
4. Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



5. El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml.

6. Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día.

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Biktarvy o con los componentes de Biktarvy, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipino, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, metadona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado.

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

Nueva Dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Una tableta que se debe tomar una vez al día.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otra tableta. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes ≥ 65 años de edad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min.

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes adultos con enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado < 15 ml/minuto) que están recibiendo hemodiálisis crónica. Sin embargo, en general se debe evitar Biktarvy y solo se debe utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, administrar la dosis diaria de Biktarvy una vez finalizado el tratamiento de hemodiálisis.

Se debe evitar el inicio del tratamiento con Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Biktarvy en estas poblaciones.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Biktarvy en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Biktarvy se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que una supresión viral eficaz con un tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de las hepatitis B o C

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los datos de seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC) son limitados.

Biktarvy contiene tenofovir alafenamida, que es un componente activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).

El abandono del tratamiento con Biktarvy en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio en pacientes coinfectados por VIH y VHB que abandonan el tratamiento con Biktarvy, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Biktarvy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben controlar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o abandono del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a las guías de tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que ni Biktarvy ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por el VIH, y que pueden presentar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o con exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes de que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Biktarvy, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Biktarvy en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis crónica

En general se debe evitar Biktarvy, pero se puede usar en adultos con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que están recibiendo hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con enfermedad renal terminal (CrCl estimado < 15 ml/min) que estaban recibiendo hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo hasta las 96 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal.

La eficacia también se mantuvo en la fase de extensión del estudio en la que 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. Aunque no se identificaron reacciones adversas adicionales, las implicaciones de una mayor exposición a emtricitabina siguen siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante y simultánea con antiácidos que contengan magnesio/aluminio, o suplementos de hierro en condiciones de ayuno. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de antiácidos, o tomarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio. Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.

No se recomienda la administración concomitante de algunos medicamentos con Biktarvy: atazanavir, boceprevir, carbamazepina, ciclosporina (vía intravenosa u oral), oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifapentina o sucralfato.



Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Excipientes

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

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III realizados con Biktarvy y en la experiencia poscomercialización. En estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo tratados con Biktarvy durante 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (5 %), diarrea (5 %) y náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	depresión, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida, intento de suicidio (particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistentes), ansiedad, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	diarrea, náuseas
Poco frecuentes:	vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , erupción, prurito, urticaria ⁴
Raras:	síndrome de Stevens-Johnson ⁵
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



1. Con la excepción de angioedema, anemia, urticaria y síndrome de Stevens-Johnson (ver notas 2-5), todas las reacciones adversas se identificaron a partir de estudios clínicos de Biktarvy. Las frecuencias se derivaron de los estudios clínicos de fase III de Biktarvy en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante 144 semanas (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490).
2. Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de medicamentos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida, pero se identificó a partir de estudios clínicos o experiencia poscomercialización de emtricitabina, cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
3. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían emtricitabina.
4. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían tenofovir alafenamida.
5. Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de Biktarvy. La frecuencia se ha calculado utilizando $3/X$, donde X representa el número acumulado de sujetos expuestos a Biktarvy en ensayos clínicos ($n=3.963$).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica

Se ha demostrado que bictegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, sin embargo, estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. Los aumentos en la creatinina sérica ocurrieron en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 144. En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, la mediana (Q1, Q3) de la creatinina sérica aumentó en 0,11 (0,03; 0,19) mg/dl (9,7 [2,7; 16,8] $\mu\text{mol/l}$); 0,11 (0,04; 0,19) mg/dl (9,7 [3,5; 16,8]

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



$\mu\text{mol/l}$), y 0,12 (0,06; 0,21) mg/dl (10,6 [5,3; 18,6] $\mu\text{mol/l}$) desde el inicio hasta la semana 144 en los grupos de Biktarvy, abacavir/dolutegravir/lamivudina, y dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamida, respectivamente. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos renales hasta la semana 144 en los pacientes a los que se administró Biktarvy en estudios clínicos.

Cambios en la bilirrubina

En los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 se observaron aumentos de la bilirrubina total en el 17 % de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se trataron con Biktarvy durante 144 semanas. Los incrementos fueron principalmente de grado 1 (12 %) y de grado 2 (4 %) ($\geq 1,0$ a $2,5 \times$ límite superior de la normalidad [LSN]), y no se asociaron a reacciones adversas hepáticas ni a otros resultados anómalos de laboratorio relacionados con el hígado. Cinco pacientes a los que se administró Biktarvy (1 %) presentaron aumentos de la bilirrubina de grado 3 que no se consideraron relacionados con el fármaco del estudio. No hubo abandonos debido a acontecimientos adversos hepáticos hasta la semana 144 en los estudios clínicos de Biktarvy.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B

En 16 adultos coinfectados por VIH/VHB a quienes se administró Biktarvy (8 adultos infectados por VIH/VHB que no habían recibido tratamiento previo en el estudio GS-US-380-1490; 8 adultos suprimidos infectados por VIH/VHB en el estudio GS-US-380-1878), el perfil de seguridad de Biktarvy fue similar al de los pacientes monoinfectados por VIH-1.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios GS-US-380-1844, GS-US-380-1878 y el estudio específico GS-US-380-4449 en pacientes ≥ 65 años de edad (evaluación de 86 pacientes infectados por el VIH-1, virológicamente suprimidos de ≥ 65 años) incluyeron 111 pacientes de ≥ 65 años que recibieron Biktarvy. En estos pacientes no se observaron diferencias en el perfil de seguridad de Biktarvy.

Pacientes con insuficiencia renal

Se evaluó la seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto con un solo grupo (GS-US-292-1825), en el que 55 pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica y enfermedad renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) que estaban en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija durante 96 semanas. En la fase de extensión del estudio GS-US-292-1825, 10 pacientes cambiaron a Biktarvy durante 48 semanas. En este estudio no se identificaron reacciones adversas adicionales en pacientes con enfermedad renal terminal que estaban recibiendo hemodiálisis crónica.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Biktarvy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Bictegravir

Bictegravir es un sustrato de CYP3A y UGT1A1. La administración concomitante de bictegravir y medicamentos que inducen fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como rifampicina o la hierba de San Juan, pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, lo cual puede dar como resultado una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y el desarrollo de resistencias; por lo tanto, la administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). La administración concomitante de bictegravir con medicamentos que inhiben fuertemente tanto CYP3A como UGT1A1, tales como atazanavir, pueden aumentar considerablemente las concentraciones plasmáticas de bictegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante.

Bictegravir es a la vez sustrato de P-gp y BCRP (breast cancer resistance protein). La relevancia clínica de esta característica no está establecida. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combina bictegravir con medicamentos que se sabe que inhiben P-gp y/o BCRP (p.ej. macrólidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir) (ver también la tabla a continuación).

Bictegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, organic cation transporter 2) y el transportador de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion transporter 1) in vitro. La administración concomitante de Biktarvy con el sustrato de OCT2 y MATE1 metformina no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a metformina. Biktarvy se puede administrar de forma conjunta con sustratos de OCT2 y MATE1.

Bictegravir no es un inhibidor o inductor de CYP in vivo.

Emtricitabina

Los estudios in vitro y clínicos de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de Biktarvy con medicamentos que afectan fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP puede conducir a cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico de Biktarvy y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Biktarvy con otros medicamentos que inhiben a la P-gp y a la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.
Otras interacciones

Las interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 1 a continuación (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓” y la ausencia de cambios, como “↔”; todos los límites sin efecto son 70 %- 143 %).

Tabla 1: Interacciones entre Biktarvy o sus componentes individuales y otros medicamentos



Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Biktarvy
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con la hierba de San Juan está contraindicada debido al efecto de la hierba de San Juan sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
ANTIINFECIOSOS		
Antimicrobianos		
Rifampicina (600 mg una vez al día), Bicitegravir ¹ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 75 % C _{min} : ↓ 28 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La administración concomitante está contraindicada debido al efecto de rifampicina sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
Rifabutina (300 mg una vez al día), Bicitegravir ¹ (Inducción de CYP3A y P-gp)	Bicitegravir: AUC: ↓ 38 % C _{min} : ↓ 56 % C _{max} : ↓ 20 % Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante debido a que se prevé que reduzca la concentración de tenofovir alafenamida.
Rifapentina (Inducción de CYP3A y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de rifapentina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
Fármacos antivirales contra el VIH-1		
Atazanavir (300 mg una vez al día), cobicistat (150 mg una vez al día), bicitegravir ¹ (Inhibición de CYP3A, UGT1A1 y P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↑ 306 % C _{max} : ↔	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir (400 mg una vez al día), bicitegravir ¹ (Inhibición de CYP3A y UGT1A1)	Bicitegravir: AUC: ↑ 315 % C _{max} : ↔	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante con boceprevir o telaprevir puede afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida en base a los datos <i>in vitro</i> .	No se recomienda la administración concomitante.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día), bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida ²	Bictegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg³ una vez al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp/BCRP)	Bicitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 57 % C_{min}: ↓ 28 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Antifúngicos		
Voriconazol (300 mg dos veces al día), bicitegravir¹ (Inhibición de CYP3A)	Bicitegravir: AUC: ↓ 61 % C_{min}: ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
Itraconazol Posaconazol (Inhibición de P-gp y BCRP)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de itraconazol o posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	
Macrólidos		
Azitromicina Claritromicina (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada. La administración concomitante de azitromicina o claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	Se recomienda precaución debido al posible efecto de estos fármacos sobre bicitegravir, componente de Biktarvy.
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida⁴ (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 54 % C_{min}: ↓ 57 % Interacción no estudiada con bicitegravir. La administración concomitante de carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bicitegravir.	No se recomienda la administración concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína (Inducción de CYP3A, UGT1A1 y P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIÁCIDOS, SUPLEMENTOS Y MEDICAMENTOS ESTABILIZADORES DEL pH		
Suspensión antiácida que contiene magnesio y/o aluminio (20 ml dosis única [®]), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (suspensión antiácida 2 horas antes, en ayunas): AUC: ↓ 52 % C _{min} : ↓ 58 % Bictegravir (suspensión antiácida tras 2 horas, en ayunas): AUC: ↔ C _{min} : ↔ Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 79 % C _{min} : ↓ 80 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↓ 47 % C _{min} : ↓ 49 %	Biktarvy no se debe tomar de forma simultánea con suplementos que contengan magnesio y/o aluminio debido a que se prevé que reduzcan la exposición a bictegravir (ver sección 4.4). Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes, o administrarse con alimentos 2 horas después de la administración de antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio.
Fumarato ferroso (324 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 63 % C _{min} : ↓ 71 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{min} : ↓ 25 %	Biktarvy se debe administrar al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos.
Carbonato de calcio (1200 mg dosis única), bictegravir (Quelación con cationes polivalentes)	Bictegravir (administración simultánea, en ayunas): AUC: ↓ 33 % C _{min} : ↓ 42 % Bictegravir (administración simultánea, con alimentos): AUC: ↔ C _{min} : ↔	Biktarvy y los suplementos que contienen calcio se pueden tomar juntos, con independencia de los alimentos.
Sucralfato (Quelación con cationes polivalentes)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bictegravir.	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única), tenofovir alafenamida [®]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Sertralina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ No se espera interacción con bictegravir y emtricitabina	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
INMUNOSUPRESORES		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ciclosporina (via intravenosa u oral) (Inhibición de P-gp)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Biktarvy. Se espera que la administración concomitante de ciclosporina (via intravenosa u oral) aumente las concentraciones plasmáticas de bicitegravir y tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina (via intravenosa u oral). Si se necesita la combinación, se recomienda un control clínico y biológico, especialmente de la función renal.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina (500 mg dos veces al día), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de OCT2/MATE1)	Metformina: AUC: ↑ 39 % C _{min} : ↑ 36 % C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante en pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe considerar una monitorización estrecha al comienzo de la administración concomitante de bicitegravir con metformina, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. Si es necesario, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/bicitegravir ¹ Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/emtricitabina/tenofovir alafenamida ⁴	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (2 mg jarabe oral, dosis única), bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante.

1. Este estudio se realizó utilizando bicitegravir 75 mg en dosis única.
2. Este estudio se realizó utilizando bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida 75/200/25 mg una vez al día.
3. Estudio realizado con 100 mg de voxilaprevir adicionales para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.
4. Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



5. El antiácido de máxima potencia contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio y 8 mg de simeticona por ml.

6. Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 150/150/200/10 mg una vez al día.

De acuerdo a los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Biktarvy o con los componentes de Biktarvy, no se esperan interacciones clínicamente significativas con: amlodipino, atorvastatina, buprenorfina, drospirenona, famciclovir, famotidina, fluticasona, metadona, naloxona, norbuprenorfina, omeprazol o rosuvastatina.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO-JUL21-EU-MAY21 y la información para prescribir versión CO-JUL21-EU-MAY21, allegados mediante radicado 20211156579.

3.1.9.14 GENVOYA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20111795

Radicado : 20211157721

Fecha : 09/08/2021

Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene elvitegravir 150mg, cobicistat en dióxido de silicio 288,5 mg equivalentes a cobicistat 150 mg, emtricitabina 200mg, tenofovir alafenamida fumarato 11,2 mg equivalentes a tenofovir alafenamida 10 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

Genvoya está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih 1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir:

En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg.

En niños a partir de 6 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg, para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades.

Contraindicaciones

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de cyp3a para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina.

Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina.

Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina.

Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida.

Inhibidores de la hmg co a reductasa: lovastatina, simvastatina.

Neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona

Inhibidores de la pde 5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de cyp3a debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a genvoya. Por lo tanto, genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Antimicobacterianos: rifampicina

Medicamentos a base de plantas: hierba de san juan (*hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína p (p-gp), está contraindicada.

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Inserto Versión CO-JUN21-EU-MAY21 allegado mediante radicado 20211157721
- Información para prescribir versión CO-JUN21-EU-MAY21 allegado mediante radicado 20211157721

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con un peso de al menos 25kg.

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Vía de Administración: Oral.

Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otra tableta.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Genvoya se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, Genvoya se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Genvoya se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Genvoya en estas poblaciones.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal ni en menores de 18 años con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de 6 años de edad o con un peso corporal < 25 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar la tableta recubierta. Para pacientes que no pueden tragar la tableta entera, esta se puede dividir en dos mitades que se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina
- antidislipídicos: lomitapida
- neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Población pediátrica
- Embarazo
- Excipientes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

.No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Genvoya o al momento de iniciarlo, como también monitorearla durante el tratamiento en todos los pacientes de manera clínicamente adecuada. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Genvoya en los pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal o que presenten indicios de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Genvoya se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de Genvoya en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB (ver sección 4.5).

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga drospirenona o norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe evitar el uso de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



otros progestágenos (ver sección 4.5). Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración concomitante con Genvoya y se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.5).

Población pediátrica

En un estudio clínico (GS-US-292-0106) en el cual se administró Genvoya a 23 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11 años), las medias de exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida fueron más altas (20 a 80 %) que las medias de exposiciones alcanzadas en adultos (ver las secciones 4.1 y 5.2).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver sección 4.6).

Excipientes

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

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

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 con Genvoya, y en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 144 semanas fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	pesadillas
Poco frecuentes:	ideación suicida e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica), depresión ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenmida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Cambios en la creatinina sérica

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables a lo largo de 144 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (diferencia -0,04, $p < 0,001$).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con Genvoya y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos. La seguridad de Genvoya se evaluó a lo largo de 48 semanas en pacientes infectados por el VIH-1 adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal ≤ 35 kg, que nunca habían recibido tratamiento (GS-US-292-0106, $n = 50$) o virológicamente suprimidos (GS-US-292-1515, $n = 50$), y en niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años de edad con un peso corporal > 25 kg (GS-US-292-0106, $n = 23$).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 5.1).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La seguridad de Genvoya se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya (ver sección 5.2)

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de Genvoya fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de otra pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil en 69 de 72 pacientes) a Genvoya. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]) (ver sección 4.4). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3). Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

Cobicistat

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat. Los medicamentos que contienen metabolitos activos formados por acción de CYP3A pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3).

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: P-gp, proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp y/o la BCRP (p. ej., ketoconazol). A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, lomitapida, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias (ver sección 4.3).

Otras interacciones

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT.

Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin1	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTIINFECCIOSOS		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % Cmin: ↑ 67 % Cmax: ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat. Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.
Antimicrobianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. Rifabutina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525 % Cmin: ↑ 384 % Cmax: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % Cmin: ↓ 67 % Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ Cmin: ↓ 66 % Cmax: ↔	No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Telaprevir (750 mg tres veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	Telaprevir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ↑ 29% Cmáx: ++ Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ↑ 232% Cmáx: ++	La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y telaprevir.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % Cmin: ↑ 93 % Cmáx: ↑ 65 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % Cmin: N/A Cmáx: ↑ 28 % Metabolito de sofosbuvir GS-566500: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48 % Cmin: ↑ 66 % Cmáx: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ↑ 46 % Cmáx: ++ Cobicistat: AUC: ↑ 53 % Cmin: ↑ 225 % Cmáx: ++ Emtricitabina: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Tenofovir alafenamida: AUC: ++ Cmin: N/A Cmáx: ++	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Velpatasvir (100 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% Cmin: N/A Cmax: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 58% Cmax: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% Cmin: ↑ 60% Cmax: ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ Cmin: ↑ 103% Cmax: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
---	---	---

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% Cmin: N/A Cmax: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 46% Cmax: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% Cmin: ↑ 350% Cmax: ↑ 92% Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 32% Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 50% Cmin: ↑ 250% Cmax: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↓ 21%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya con boceprevir.
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	La dosificación de claritromicina se debe basar en el ClCr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el ClCr y la creatinina sérica (ver sección 4.8). Pacientes con ClCr igual o superior a 60 ml/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina. Pacientes con ClCr entre 30 ml/min y 60 ml/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Telitromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % Cmin: ↓ 97 % Cmax: ↓ 45 % Cobicistat: AUC: ↓ 84 % Cmin: ↓ 90 % Cmax: ↓ 72 % Carbamazepina: AUC: ↑ 43 % Cmin: ↑ 51 % Cmax: ↑ 40 % Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35 % Cmin: ↓ 41 % Cmax: ↓ 27 %	La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada (ver sección 4.3).
GLUCOCORTICOIDES		
Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.	El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.
MEDICAMENTOS O SUPLEMENTOS ORALES QUE CONTIENEN CATIONES POLIVALENTES (p. ej., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)	Elvitegravir (suspensión antiácida tras $\pm$ 2 horas): AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir (administración simultánea): AUC: $\downarrow$ 45 % Cmin: $\downarrow$ 41 % Cmax: $\downarrow$ 47 % Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.	Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre Genvoya y la administración de antiácidos, y medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes. Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones), ver "Estudios realizados con otros medicamentos".
Suplementos de calcio o hierro (incluidos los multivitamínicos) Otros antiácidos que contienen cationes Laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos amortiguados	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que las concentraciones plasmáticas de elvitegravir serán menores al administrar antiácidos, y medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes, debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.	

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ANTI-DIABÉTICOS ORALES		
Metformina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	No es necesario ajustar la dosis de metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Buprenorfina: AUC: ↑ 35 % Cmin: ↑ 66 % Cmax: ++ Naloxona: AUC: ↓ 28 % Cmax: ↓ 28 % Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.
ANTI-CONCEPTIVOS ORALES		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Interacción no estudiada con Genvoya. Se espera Drospirenona: AUC: ↑	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) 6	Norelgestromina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.4 y 4.6). Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición alprogestágeno.
Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)4	Norgestimato: AUC: ↑ 126 % Cmin: ↑ 167 % Cmax: ↑ 108 % Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % Cmin: ↓ 44 % Cmax: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	

ANTIARRITMICOS

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ++ Cmax: ↑ 41 %	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaina sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp.	La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Genvoya.
Warfarina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de warfarina se pueden ver afectadas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La monitorización del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS		
Clopidogrel	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat reducirá las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.	No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con clopidogrel.
Prasugrel	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. No se prevé que Genvoya tenga un efecto clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del prasugrel.	No se requiere ajustar la dosis de prasugrel.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rosuvastatina (10 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % Cmin: N/A Cmax: ↑ 89 %	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabine (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 160 % Cmin: N/A Cmax: ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la menor dosis posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se administre de forma concomitante con Genvoya.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIDISLIPIDEMICOS		
Lomitapida	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La lomitapida es muy dependiente de CYP3A para su metabolismo, y la administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones de lomitapida y posiblemente incrementar considerablemente las transaminasas.	La administración concomitante con lomitapida está contraindicada (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafil, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.	La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafil, o de 10 mg en 72 horas para tadalafil.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Tenofovir alafenamida: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Sertralina: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.
Antidepresivos tricíclicos (ADT) Trazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Escitalopram	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.
SEDANTES/HIPNOTICOS		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Triazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Las concentraciones de otras benzodiazepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar al administrarse con Genvoya. Dadas las rutas de eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada (ver sección 4.3). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ++ Cmax: ++ Midazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

N/A = no aplicable

ACOD = anticoagulante oral directo

1. Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
2. Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.
3. Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.
4. Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



5. Este estudio se realizó utilizando Genvoya.
6. Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.
7. Este estudio se realizó con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicitas así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con un peso de al menos 25kg.

Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Vía de Administración: Oral.

Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otra tableta.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Genvoya se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, Genvoya se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Genvoya se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Genvoya en estas poblaciones.

No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal ni en menores de 18 años con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Genvoya en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de 6 años de edad o con un peso corporal < 25 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar la tableta recubierta. Para pacientes que no pueden tragar la tableta entera, esta se puede dividir en dos mitades que se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina
- antidislipídicos: lomitapida
- neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

La administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Población pediátrica
- Embarazo
- Excipientes

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

.No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar

adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Genvoya o al momento de iniciarlo, como también monitorearla durante el tratamiento en todos los pacientes de manera clínicamente adecuada. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Genvoya en los pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal o que presenten indicios de tubulopatía renal proximal.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Genvoya se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de Genvoya en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5).

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB (ver sección 4.5).

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga drospirenona o norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe evitar el uso de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos (ver sección 4.5). Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración concomitante con Genvoya y se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.5).

Población pediátrica

En un estudio clínico (GS-US-292-0106) en el cual se administró Genvoya a 23 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11 años), las medias de exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida fueron más altas (20 a 80 %) que las medias de exposiciones alcanzadas en adultos (ver las secciones 4.1 y 5.2).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver sección 4.6).

Excipientes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 con Genvoya, y en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 144 semanas fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	pesadillas
Poco frecuentes:	ideación suicida e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica), depresión ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenmida.



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Cambios en la creatinina sérica

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables a lo largo de 144 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ $\mu\text{mol/l}$) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (diferencia -0,04, $p < 0,001$).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7)

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en el grupo tratado con Genvoya y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos. La seguridad de Genvoya se evaluó a lo largo de 48 semanas en pacientes infectados por el VIH-1 adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal ≤ 35 kg, que nunca habían recibido tratamiento (GS-US-292-0106, $n = 50$) o virológicamente suprimidos (GS-US-292-1515, $n = 50$), y en niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años de edad con un peso corporal > 25 kg (GS-US-292-0106, $n = 23$).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 5.1).

La seguridad de Genvoya se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya (ver sección 5.2)

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de Genvoya fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de otra pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil en 69 de 72 pacientes) a Genvoya. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa



y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]) (ver sección 4.4). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3). Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

Cobicistat

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat. Los medicamentos que contienen metabolitos activos formados por acción de CYP3A pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat (ver “Uso concomitante contraindicado” y sección 4.3).

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: P-gp, proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp y/o la BCRP (p. ej., ketoconazol). A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasma periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, lomitapida, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias (ver sección 4.3).

Otras interacciones

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT.

Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin1	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
ANTIINFECIOSOS		



Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % Cmin: ↑ 67 % Cmax: ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat. Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.
Antimicrobianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. Rifabutina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525 % Cmin: ↑ 384 % Cmax: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % Cmin: ↓ 67 % Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ Cmin: ↓ 66 % Cmax: ↔	No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Telaprevir (750 mg tres veces al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	Telaprevir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ↑ 29% Cmáx: ++ Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ↑ 232% Cmáx: ++	La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y telaprevir.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % Cmin: ↑ 93 % Cmáx: ↑ 65 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % Cmin: N/A Cmáx: ↑ 28 % Metabolito de sofosbuvir GS-566500: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48 % Cmin: ↑ 66 % Cmáx: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ↑ 46 % Cmáx: ++ Cobicistat: AUC: ↑ 53 % Cmin: ↑ 225 % Cmáx: ++ Emtricitabina: AUC: ++ Cmin: ++ Cmáx: ++ Tenofovir alafenamida: AUC: ++ Cmin: N/A Cmáx: ++	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Velpatasvir (100 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% Cmin: N/A Cmax: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 58% Cmax: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% Cmin: ↑ 60% Cmax: ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ Cmin: ↑ 103% Cmax: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
---	---	---

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% Cmin: N/A Cmax: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 46% Cmax: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% Cmin: ↑ 350% Cmax: ↑ 92% Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 32% Cmax: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 50% Cmin: ↑ 250% Cmax: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ Cmin: N/A Cmax: ↓ 21%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya con boceprevir.
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	La dosificación de claritromicina se debe basar en el ClCr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el ClCr y la creatinina sérica (ver sección 4.8). Pacientes con ClCr igual o superior a 60 ml/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina. Pacientes con ClCr entre 30 ml/min y 60 ml/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Telitromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % Cmin: ↓ 97 % Cmax: ↓ 45 % Cobicistat: AUC: ↓ 84 % Cmin: ↓ 90 % Cmax: ↓ 72 % Carbamazepina: AUC: ↑ 43 % Cmin: ↑ 51 % Cmax: ↑ 40 % Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35 % Cmin: ↓ 41 % Cmax: ↓ 27 %	La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada (ver sección 4.3).
GLUCOCORTICOIDES		
Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.	El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.
MEDICAMENTOS O SUPLEMENTOS ORALES QUE CONTIENEN CATIONES POLIVALENTES (p. ej., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)	Elvitegravir (suspensión antiácida tras $\pm$ 2 horas): AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir (administración simultánea): AUC: $\downarrow$ 45 % Cmin: $\downarrow$ 41 % Cmax: $\downarrow$ 47 % Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.	Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre Genvoya y la administración de antiácidos, y medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes. Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones), ver "Estudios realizados con otros medicamentos".
Suplementos de calcio o hierro (incluidos los multivitamínicos) Otros antiácidos que contienen cationes Laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos amortiguados	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que las concentraciones plasmáticas de elvitegravir serán menores al administrar antiácidos, y medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes, debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.	

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ANTI-DIABÉTICOS ORALES		
Metformina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	No es necesario ajustar la dosis de metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Buprenorfina: AUC: ↑ 35 % Cmin: ↑ 66 % Cmax: ++ Naloxona: AUC: ↓ 28 % Cmax: ↓ 28 % Cobicistat: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Interacción no estudiada con Genvoya. Se espera Drospirenona: AUC: ↑	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) 6	Norelgestromina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.4 y 4.6). Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición al progestágeno.
Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)4	Norgestimato: AUC: ↑ 126 % Cmin: ↑ 167 % Cmax: ↑ 108 % Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % Cmin: ↓ 44 % Cmax: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	

ANTIARRITMICOS

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ++ Cmax: ↑ 41 %	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaina sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp.	La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Genvoya.
Warfarina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de warfarina se pueden ver afectadas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La monitorización del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS		
Clopidogrel	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat reducirá las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.	No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con clopidogrel.
Prasugrel	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. No se prevé que Genvoya tenga un efecto clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del prasugrel.	No se requiere ajustar la dosis de prasugrel.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Rosuvastatina (10 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % Cmin: N/A Cmax: ↑ 89 %	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabine (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 160 % Cmin: N/A Cmax: ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la menor dosis posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se administre de forma concomitante con Genvoya.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIDISLIPIDEMICOS		
Lomitapida	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La lomitapida es muy dependiente de CYP3A para su metabolismo, y la administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones de lomitapida y posiblemente incrementar considerablemente las transaminasas.	La administración concomitante con lomitapida está contraindicada (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafil, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.	La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafil, o de 10 mg en 72 horas para tadalafil.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)5	Elvitegravir: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Tenofovir alafenamida: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++ Sertralina: AUC: ++ Cmin: ++ Cmax: ++	Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.
Antidepresivos tricíclicos (ADT) Trazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Escitalopram	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.
SEDANTES/HIPNOTICOS		

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. Triazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Las concentraciones de otras benzodiazepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar al administrarse con Genvoya. Dadas las rutas de eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada (ver sección 4.3). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ++ Cmax: ++ Midazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

N/A = no aplicable

ACOD = anticoagulante oral directo

8. Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
9. Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.
10. Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.
11. Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



12. Este estudio se realizó utilizando Genvoya.
13. Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.
14. Este estudio se realizó con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO-JUN21-EU-MAY21 y la información para prescribir versión CO-JUN21-EU-MAY21, allegados mediante radicado 20211157721.

3.1.9.15 INLYTA® 5MG TABLETAS RECUBIERTAS INLYTA® 1 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20050749 / 20056375
Radicados : 20201016988 / 20201171274 / 20211158128
20201016991 / 20201179997 / 20211142415 / 20211152970
Fecha : 09/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S..

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Axitinib
- Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Axitinib

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Axitinib en combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (ccr).

Axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (ccr) avanzado después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro constituyente del inlyta tabletas recubiertas. Hipertensión arterial no controlada. Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable. No exceder la dosis prescrita.

Precauciones y advertencias: antes del inicio y durante el tratamiento debe controlarse: hipertensión, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria, elevación de las enzimas hepáticas e insuficiencia hepática.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004555 y 2021003533 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión basados en CDS versión 8.0 del 11 de Diciembre del 2019_v3 allegado mediante radicado 20211158128 y 20211142415
- Información para Prescribir Versión basados en CDS versión 8.0 del 11 de Diciembre del 2019_v3 allegado mediante radicado 20211158128 y 20211142415

Nueva dosificación

Posología

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es 5 mg dos veces al día. Axitinib se puede tomar con o sin alimento.

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no deberá tomarse una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita deberá tomarse a la hora usual.

Ajustes de la dosis

El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis inicial de 5 mg dos veces al día de axitinib sin presentar reacciones adversas mayores a Grado 2 según los Criterios de Eventos Adversos de Toxicidad Común (CTCAE) durante un periodo consecutivo de 2 semanas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos antihipertensivos, pueden tener aumentos de la dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, utilizando los mismos criterios, los pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden someterse a un aumento de la dosis hasta máximo 10 mg dos veces al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El manejo de algunas reacciones adversas medicamentosas puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. Cuando es necesaria la reducción de la dosis, puede reducirse a 3 mg dos veces al día e incluso 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad, raza, sexo o peso corporal de paciente.

Administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. La toronja puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo sin ningún potencial o un potencial mínimo de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes de CYP3A4/5, si un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 se debe coadministrar, deberá considerarse disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, reducir la dosis inicial de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). Si se interrumpe la coadministración del inhibidor fuerte, deberá considerarse volver a la dosis de axitinib utilizada antes de iniciar el inhibidor fuerte de CYP3A4/5.

Administración Concomitante de Inductores Fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e Hypericum perforatum (conocido también como la Hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no posea potencial o que tenga un potencial mínimo de inducción de CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado ningún ajuste de la dosis de axitinib en pacientes que están recibiendo inductores fuertes de CYP3A4/5, si un inductor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse un aumento gradual de la dosis de axitinib. Si la dosis de axitinib se aumenta, se deberá controlar cuidadosamente al paciente con relación a posibles toxicidades. Si se interrumpe la coadministración del inductor fuerte, deberá retornarse inmediatamente a la dosis de axitinib utilizada antes del inicio del inductor fuerte de CYP3A4/5.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de axitinib en niños (<18 años). No se encuentran datos disponibles.

Utilización en ancianos: No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Uso en insuficiencia hepática: No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial de 2 mg dos veces al día cuando se administra axitinib a pacientes con

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ej.: la dosis inicial deberá ser reducida de 5 mg 2 veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 15 mL/min (ver sección 5.2). No hay datos disponibles sobre el tratamiento con axitinib en pacientes con una depuración de creatinina de <15 mL/min.

Nuevas precauciones y advertencias

Eventos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 6/359 pacientes (1,7%) a los que se les administró axitinib. Se observaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 2/359 pacientes (0,6%) a los que se les administró axitinib. Se informó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 (0,6%) pacientes a los que se les administró axitinib.

En los estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 12/672 pacientes (1,8%) a los que se les administró axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) a los que se les administró axitinib.

Monitorizar en busca de signos de síntomas de insuficiencia cardíaca periódicamente durante el tratamiento con axitinib. El tratamiento de eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente o la reducción de la dosis de tratamiento de axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que estaban recibiendo axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que estaban recibiendo axitinib e hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. Se reportó crisis de hipertensión en 2/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. El tiempo medio de inicio para hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes del inicio del tratamiento con axitinib y se han observado aumentos en la presión sanguínea ya a los 4 días después de haber comenzado con axitinib. La hipertensión se trató con terapia antihipertensiva estándar. La

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



interrupción del tratamiento con axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la hipertensión se informó en 344/672 pacientes (51%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 3 se informó en 148/672 pacientes (22%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 4 se informó en 7/672 pacientes (1%) que recibieron axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Los pacientes deben controlarse con relación a la hipertensión y someterse a tratamiento según sea necesario con el tratamiento antihipertensivo estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar de la utilización de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib deberá reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, el tratamiento con axitinib deberá interrumpirse temporalmente y reiniciarlo a una dosis más baja una vez el paciente sea normotenso. (Ver sección 4.2). Si axitinib se interrumpe, los pacientes que están recibiendo medicamentos antihipertensivos deberán controlarse con relación al desarrollo de hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales.

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar axitinib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el hipotiroidismo se reportó en 69/359 pacientes (19%) que estaban recibiendo axitinib. Se informó hipotiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. En pacientes que tenían la tirotropina (TSH) $<5\mu\text{U/mL}$ antes del tratamiento, las elevaciones de TSH a $\geq 10\mu\text{U/mL}$ ocurrieron en 79/245 pacientes (32%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, el hipotiroidismo se informó en 165/672 pacientes (25%) que recibieron axitinib. El hipertiroidismo se informó en 11/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

Antes del inicio del tratamiento con axitinib deberá controlarse la función tiroidea y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

Eventos tromboembólicos arteriales

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) bajo tratamiento con axitinib.

El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Se informó un accidente cerebrovascular mortal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 3 en 8/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 4 en 9/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 2 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

En estudios de monoterapia con axitinib, los eventos tromboembólicos arteriales (incluido el ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, el infarto del miocardio y oclusión de la arteria retiniana) fueron reportados en 16/699 pacientes (2%) que estaban recibiendo axitinib.

Axitinib debe utilizarse con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que presentan antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que tienen eventos tromboembólicos arteriales dentro de los 12 meses previos.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluida embolia pulmonar, trombosis de vena profunda y oclusión/trombosis de vena retiniana). Se informó embolia pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados episodios tromboembólicos venosos de grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos venosos de grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos venosos fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que tienen antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que habían presentado eventos tromboembólicos venosos dentro de los 6 meses previos.

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los aumentos en la hemoglobina o hematocrito, como reflejo de aumentos en la masa de los glóbulos rojos, pueden presentarse durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa de los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

El aumento de la hemoglobina por encima del límite superior de normalidad se observó en 31/320 pacientes (10%) que estaban recibiendo axitinib. Antes de iniciar el tratamiento con axitinib, deberá controlarse la hemoglobina y hematocrito y periódicamente durante el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito aumentan por encima del nivel normal, los pacientes deberán tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o hematocrito a un nivel aceptable.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, los eventos hemorrágicos fueron reportados en 58/359 pacientes (16%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Los eventos hemorrágicos más frecuentes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%) y hemorragia rectal (2%). Los eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 de los pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluidos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena). La hemorragia fatal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y eventos hemorrágicos fatales se registraron en 3/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o hemorragia gastrointestinal activa reciente y no se debe utilizar en estos pacientes. Si alguna hemorragia que requiere intervención médica se presenta, deberá interrumpirse temporalmente la dosis de axitinib

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la perforación gastrointestinal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Además de casos de perforación gastrointestinal, se informaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib como tratamiento. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se reportaron perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios con monoterapia con axitinib (N=699), se informó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Los pacientes deberán controlarse con relación a síntomas de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con axitinib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de axitinib sobre la cicatrización de heridas.

El tratamiento con axitinib se deberá interrumpir al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reasumir el tratamiento con axitinib después de la cirugía deberá basarse en el criterio clínico de cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se informó en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, LPR se informó en 2/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La hipertensión leve a severa puede estar presente. Las imágenes de resonancia magnética son necesarias para confirmar el diagnóstico del SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, deberá interrumpirse temporal o permanentemente el tratamiento con axitinib. La seguridad de reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que experimentaron previamente SLPR se desconoce.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 39/359 pacientes (11%) que estaban recibiendo axitinib. La proteinuria Grado 3 fue informada en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 142/672 pacientes (21%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 3 se informó en 32/672 pacientes (5%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 4 se informó en 1/672 pacientes (<1%) que recibió axitinib.

Se recomienda el monitoreo para proteinuria antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento. Para los pacientes que desarrollan proteinuria

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



moderada a severa, deberá reducirse la dosis o interrumpirse temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de la dosis, las elevaciones concurrentes de alanino aminotransferasa ALT (12 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), consideradas hepatotoxicidades relacionadas con el medicamento, se observaron en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, no se observaron elevaciones concurrentes de la alanino aminotransferasa (ALT) (>3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (>2 veces el LSN) para axitinib (N=359).

Se deberán controlar las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) comparada con los pacientes con función hepática normal.

La dosis de axitinib se debe disminuir si se utiliza en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh Clase B). Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Nuevas Reacciones Adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a axitinib a 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico aleatorizado pivotal o 4 estudios adicionales con axitinib en pacientes con CCR avanzado y a partir de la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas después del tratamiento con axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, pérdida de peso, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (manos-pies), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Los siguientes riesgos, incluida la acción apropiada a realizar, se discuten con mayor detalle en la sección 4.4: Eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones de cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria y elevación de las enzimas hepáticas.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron axitinib.

Las reacciones adversas se listan por clase de sistema de órganos por gravedad médica o la importancia clínica decreciente.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas al medicamento

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Policitemia
Trastornos Endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación Hiperpotasemia Hipercalemia Disminución del apetito
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Mareo Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ^a Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Eventos de falla cardíaca ^b
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales ^a Hipertensión ^c Hemorragia ^d Eventos tromboembólicos venosos ^e Eventos tromboembólicos arteriales ^e
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^f Tos Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal y fístula ^g Dolor abdominal Dolor abdominal superior Diarrea Vómitos Hemorroides Náuseas Dispepsia Estomatitis Estreñimiento Dispepsia Glosodinia
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Eritema Prurito Eritrodisestesia Palmar-plantar (síndrome mano-pie)

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento
	Alopecia Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Artralgia Mialgia Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^a
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga Astenia ^a Inflamación de la mucosa
Investigaciones	Incremento en la creatinina sanguínea Incremento en la alanina aminotransferasa Incremento de la aspartato aminotransferasa Incremento en la fosfatasa alcalina sanguínea Incremento en la amilasa Incremento en la Lipasa Pérdida de peso

* Incluye eventos fatales

a. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía

b. Eventos de insuficiencia cardíaca incluye los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, la fracción de eyección disminuida, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia ventricular derecha.

c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: aceleración de la hipertensión, la presión arterial aumentada, la hipertensión y crisis hipertensiva.

d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: el tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hemorragia anal, hemorragia arterial, orina sangre presente, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia uterina disfuncional, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de las arterias coronarias, hemorragia de las vías urinarias, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a tener moretones, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, petequias, hemorragia faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia esplénica, hemorragia subaracnoidea, hemorragia lingual, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.

e. Eventos tromboembólicos venosos incluye los siguientes términos preferidos: Síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis venosa yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



f. Eventos trombóticos arteriales incluye los siguientes términos preferidos: infarto agudo de miocardio, embolia, infarto de miocardio, la oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

g. La perforación gastrointestinal y fístula incluye los siguientes términos preferidos: absceso abdominal absceso anal, fístula anal, fístula, fuga de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, gran perforación intestinal, fístulas esofagobronquiales y peritonitis.

h. La proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: la orina de proteínas, proteínas presentes en la orina y proteinuria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas 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

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es 5 mg dos veces al día. Axitinib se puede tomar con o sin alimento.

Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no deberá tomarse una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita deberá tomarse a la hora usual.

Ajustes de la dosis

El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis inicial de 5 mg dos veces al día de axitinib sin presentar reacciones adversas mayores a Grado 2 según los Criterios de Eventos Adversos de Toxicidad Común (CTCAE) durante un periodo consecutivo de 2 semanas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos antihipertensivos, pueden tener aumentos de la dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, utilizando los mismos criterios, los pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden someterse a un aumento de la dosis hasta máximo 10 mg dos veces al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El manejo de algunas reacciones adversas medicamentosas puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. Cuando es necesaria la reducción de la dosis, puede reducirse a 3 mg dos veces al día e incluso 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad, raza, sexo o peso corporal de paciente.

Administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. La toronja puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo sin ningún potencial o un potencial mínimo de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes de CYP3A4/5, si un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 se debe coadministrar, deberá considerarse disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, reducir la dosis inicial de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). Si se interrumpe la coadministración del inhibidor fuerte, deberá considerarse volver a la dosis de axitinib utilizada antes de iniciar el inhibidor fuerte de CYP3A4/5.

Administración Concomitante de Inductores Fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e Hypericum perforatum (conocido también como la Hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no posea potencial o que tenga un potencial mínimo de inducción de CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado ningún ajuste de la dosis de axitinib en pacientes que están recibiendo inductores fuertes de CYP3A4/5, si un inductor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse un aumento gradual de la dosis de axitinib. Si la dosis de axitinib se aumenta, se deberá controlar cuidadosamente al paciente con relación a posibles toxicidades. Si se interrumpe la coadministración del inductor fuerte, deberá retornarse inmediatamente a la dosis de axitinib utilizada antes del inicio del inductor fuerte de CYP3A4/5.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de axitinib en niños (<18 años). No se encuentran datos disponibles.

Utilización en ancianos: No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en insuficiencia hepática: No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial de 2 mg dos veces al día cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ej.: la dosis inicial deberá ser reducida de 5 mg 2 veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 15 mL/min (ver sección 5.2). No hay datos disponibles sobre el tratamiento con axitinib en pacientes con una depuración de creatinina de <15 mL/min.

Nuevas precauciones y advertencias

Eventos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 6/359 pacientes (1,7%) a los que se les administró axitinib. Se observaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 2/359 pacientes (0,6%) a los que se les administró axitinib. Se informó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 (0,6%) pacientes a los que se les administró axitinib.

En los estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 12/672 pacientes (1,8%) a los que se les administró axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) a los que se les administró axitinib.

Monitorizar en busca de signos de síntomas de insuficiencia cardíaca periódicamente durante el tratamiento con axitinib. El tratamiento de eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente o la reducción de la dosis de tratamiento de axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que estaban recibiendo axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que estaban

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibiendo axitinib e hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. Se reportó crisis de hipertensión en 2/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. El tiempo medio de inicio para hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes del inicio del tratamiento con axitinib y se han observado aumentos en la presión sanguínea ya a los 4 días después de haber comenzado con axitinib. La hipertensión se trató con terapia antihipertensiva estándar. La interrupción del tratamiento con axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la hipertensión se informó en 344/672 pacientes (51%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 3 se informó en 148/672 pacientes (22%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 4 se informó en 7/672 pacientes (1%) que recibieron axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Los pacientes deben controlarse con relación a la hipertensión y someterse a tratamiento según sea necesario con el tratamiento antihipertensivo estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar de la utilización de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib deberá reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, el tratamiento con axitinib deberá interrumpirse temporalmente y reiniciarlo a una dosis más baja una vez el paciente sea normotenso. (Ver sección 4.2). Si axitinib se interrumpe, los pacientes que están recibiendo medicamentos antihipertensivos deberán controlarse con relación al desarrollo de hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales.

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar axitinib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el hipotiroidismo se reportó en 69/359 pacientes (19%) que estaban recibiendo axitinib. Se informó hipotiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. En pacientes que tenían la tirotrópina (TSH) <5µU/mL antes del tratamiento, las elevaciones de TSH a ≥ 10 µU/mL ocurrieron en 79/245 pacientes (32%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib.



En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, el hipotiroidismo se informó en 165/672 pacientes (25%) que recibieron axitinib. El hipertiroidismo se informó en 11/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

Antes del inicio del tratamiento con axitinib deberá controlarse la función tiroidea y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroides.

Eventos tromboembólicos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) bajo tratamiento con axitinib.

El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Se informó un accidente cerebrovascular mortal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 3 en 8/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 4 en 9/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 2 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

En estudios de monoterapia con axitinib, los eventos tromboembólicos arteriales (incluido el ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, el infarto del miocardio y oclusión de la arteria retiniana) fueron reportados en 16/699 pacientes (2%) que estaban recibiendo axitinib.

Axitinib debe utilizarse con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que presentan antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que tienen eventos tromboembólicos arteriales dentro de los 12 meses previos.

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluida embolia pulmonar, trombosis de vena profunda y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



oclusión/trombosis de vena retiniana). Se informó embolia pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados episodios tromboembólicos venosos de grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos venosos de grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos venosos fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que tienen antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que habían presentado eventos tromboembólicos venosos dentro de los 6 meses previos.

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Los aumentos en la hemoglobina o hematocrito, como reflejo de aumentos en la masa de los glóbulos rojos, pueden presentarse durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa de los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

El aumento de la hemoglobina por encima del límite superior de normalidad se observó en 31/320 pacientes (10%) que estaban recibiendo axitinib. Antes de iniciar el tratamiento con axitinib, deberá controlarse la hemoglobina y hematocrito y periódicamente durante el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito aumentan por encima del nivel normal, los pacientes deberán tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o hematocrito a un nivel aceptable.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, los eventos hemorrágicos fueron reportados en 58/359 pacientes (16%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Los eventos hemorrágicos más frecuentes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%) y hemorragia rectal (2%). Los eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 de los pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluidos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena). La hemorragia fatal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibieron axitinib. Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y eventos hemorrágicos fatales se registraron en 3/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o hemorragia gastrointestinal activa reciente y no se debe utilizar en estos pacientes. Si alguna hemorragia que requiere intervención médica se presenta, deberá interrumpirse temporalmente la dosis de axitinib

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la perforación gastrointestinal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Además de casos de perforación gastrointestinal, se informaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib como tratamiento. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se reportaron perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

En los estudios con monoterapia con axitinib (N=699), se informó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Los pacientes deberán controlarse con relación a síntomas de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con axitinib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de axitinib sobre la cicatrización de heridas.

El tratamiento con axitinib se deberá interrumpir al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reasumir el tratamiento con axitinib después de la cirugía deberá basarse en el criterio clínico de cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se informó en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, LPR se informó en 2/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



neurológicas. La hipertensión leve a severa puede estar presente. Las imágenes de resonancia magnética son necesarias para confirmar el diagnóstico del SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, deberá interrumpirse temporal o permanentemente el tratamiento con axitinib. La seguridad de reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que experimentaron previamente SLPR se desconoce.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 39/359 pacientes (11%) que estaban recibiendo axitinib. La proteinuria Grado 3 fue informada en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 142/672 pacientes (21%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 3 se informó en 32/672 pacientes (5%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 4 se informó en 1/672 pacientes (<1%) que recibió axitinib.

Se recomienda el monitoreo para proteinuria antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento. Para los pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, deberá reducirse la dosis o interrumpirse temporalmente el tratamiento con axitinib.

Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de la dosis, las elevaciones concurrentes de alanino aminotransferasa ALT (12 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), consideradas hepatotoxicidades relacionadas con el medicamento, se observaron en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, no se observaron elevaciones concurrentes de la alanino aminotransferasa (ALT) (>3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (>2 veces el LSN) para axitinib (N=359).

Se deberán controlar las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) comparada con los pacientes con función hepática normal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis de axitinib se debe disminuir si se utiliza en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh Clase B). Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Nuevas Reacciones Adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a axitinib a 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico aleatorizado pivotal o 4 estudios adicionales con axitinib en pacientes con CCR avanzado y a partir de la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas después del tratamiento con axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, pérdida de peso, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (manos-pies), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Los siguientes riesgos, incluida la acción apropiada a realizar, se discuten con mayor detalle en la sección 4.4: Eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones de cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria y elevación de las enzimas hepáticas.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron axitinib.

Las reacciones adversas se listan por clase de sistema de órganos por gravedad médica o la importancia clínica decreciente.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas al medicamento



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Policitemia
Trastornos Endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación Hiperpotasemia Hipercalemia Disminución del apetito
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Mareo Síndrome de eucoencefalopatía posterior reversible ^a Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Eventos de falla cardíaca ^b
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales ^a Hipertensión ^c Hemorragia ^d Eventos tromboembólicos venosos ^e Eventos tromboembólicos arteriales ^e
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^f Tos Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal y fistula ^g Dolor abdominal Dolor abdominal superior Diarrea Vómitos Hemorroides Náuseas Dispepsia Estomatitis Estreñimiento Dispepsia Glosodinia
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Eritema Prurito Eritrodisestesia Palmar-plantar (síndrome mano-pie)
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento
	Alopecia Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Artralgia Mialgia Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^h
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga Astenia ⁱ Inflamación de la mucosa
Investigaciones	Incremento en la creatinina sanguínea Incremento en la alanina aminotransferasa Incremento de la aspartato aminotransferasa Incremento en la fosfatasa alcalina sanguínea Incremento en la amilasa Incremento en la Lipasa Pérdida de peso

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- * Incluye eventos fatales
 - a. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía
 - b. Eventos de insuficiencia cardíaca incluye los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, la fracción de eyección disminuida, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia ventricular derecha.
 - c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: aceleración de la hipertensión, la presión arterial aumentada, la hipertensión y crisis hipertensiva.
 - d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: el tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hemorragia anal, hemorragia arterial, orina sangre presente, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia uterina disfuncional, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de las arterias coronarias, hemorragia de las vías urinarias, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a tener moretones, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, petequias, hemorragia faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia esplenica, hemorragia subaracnoidea, hemorragia lingual, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.
 - e. Eventos tromboembólicos venosos incluye los siguientes términos preferidos: Síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis venosa yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.
 - f. Eventos trombóticos arteriales incluye los siguientes términos preferidos: infarto agudo de miocardio, embolia, infarto de miocardio, la oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
 - g. La perforación gastrointestinal y fístula incluye los siguientes términos preferidos: absceso abdominal absceso anal, fístula anal, fístula, fuga de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, gran perforación intestinal, fístulas esofagobronquiales y peritonitis.
 - h. La proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: la orina de proteínas, proteínas presentes en la orina y proteinuria.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión basados en CDS versión 8.0 del 11 de Diciembre del 2019_v3 y la información para prescribir Versión basados en CDS versión 8.0 del 11 de Diciembre del 2019_v3, allegados mediante radicados 20211158128 y 20211142415

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



**3.1.9.16 MEKINIST® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS
MEKINIST® 0,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20097086 / 20104456
Radicado : 20211158383 / 20211158390
Fecha : 10/08/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene trametinib dimetilsulfóxido 2mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico.
Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600.
Tratamiento adyuvante del melanoma.
Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio iii con mutación braf v600 ecog 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor braf, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (slr). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib

Reducción de la fevi o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que mekinist disminuye la fevi. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



insuficiencia cardíaca y disminución de la fevi en pacientes tratados con mekinist en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con mekinist según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con mekinist en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio mek115306 (combi-d) hubo 3 casos y en el mek116513 (combi-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase iii en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual

En pacientes tratados con mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión venosa retiniana (ovr). En los ensayos clínicos con mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la tabla 2 para la subcategoría "intolerable". En los pacientes que sufran ovr se debe suspender permanentemente el tratamiento con mekinist.

Reacciones adversas cutáneas

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con mekinist en combinación con tafinlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de stevens-johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de mekinist y tafinlar.

Tromboembolia venosa

Cuando mekinist se usa en combinación con dabrafenib, puede ocurrir una tromboembolia venosa (tev), incluidas trombosis venosa profunda (tvp) y embolia pulmonar (ep). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de tev.

Fiebre (pirexia)

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de mekinist una vez al día y 150 mg de tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con mekinist en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021
- Información para prescribir versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021.
- Declaración sucinta Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso entero de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Mekinist en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 1 mg una vez al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Mekinist (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Mekinist y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o el paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe reiniciar el tratamiento con Mekinist, o con Mekinist y Tafinlar cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros



síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $>10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist (para casos de toxicidad intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 2 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):



Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable» (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Reacciones adversas cutáneas

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente en un 20- 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Mekinist y Tafinlar.

Tromboembolia venosa

Cuando Mekinist se usa en combinación con dabrafenib, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pirexia (fiebre)

Se han notificado casos de pirexia en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Mekinist y Tafinlar, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Mekinist como Tafinlar si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general Adultos

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso entero de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 1 mg una vez al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.



Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Mekinist (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Mekinist y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o el paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe reiniciar el tratamiento con Mekinist, o con Mekinist y Tafinlar cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $>10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist (para casos de toxicidad intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 2 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (véase el apartado



FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hemorragia

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con Mekinist y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable» (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Reacciones adversas cutáneas

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente en un 20- 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Mekinist y Tafenlar.

Tromboembolia venosa

Cuando Mekinist se usa en combinación con dabrafenib, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pirexia (fiebre)

Se han notificado casos de pirexia en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafenlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Mekinist y Tafenlar, en comparación con la interrupción de Tafenlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Mekinist como Tafenlar si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal (véase

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



el apartado REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021, la información para prescribir versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021 y declaración sucinta Ref. No. 2021-PSB/GLC-1210-s del 03 de junio de 2021

3.1.9.17 LYNPARZA® 100 MG
LYNPARZA® 150 MG

Expediente : 20142204 / 20124752
Radicado : 20211166687 / 20211166682
Fecha : 20/08/2021
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene olaparib 100mg
- Cada tableta recubierta contiene olaparib 150mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza. No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003944969 Versión 3.0
- Información para prescribir versión Clave 1-2021

Nueva dosificación

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homologa (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (véase las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años (ver sección 4.8). La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (véase sección 4.5). Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Raro
	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
* MDS/AML incluye los términos preferidos (PT) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido, hemoglobina reducida, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, y trombocitopenia; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y, linfopenia; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de eritema, rash exfoliativo rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Dermatitis incluye PTs de dermatitis y dermatitis alérgica. * como se observó en el contexto pos-marketing.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece < 1,5%

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional (véanse secciones 4.2 y 4.4).

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20211205253 del 07 de octubre 2021.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 VICLEAR(R)

Expediente : 19973358
Radicado : 2017156435
Fecha : 27/10/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica del producto Viclear (acetazolamida 250 mg tabletas)

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Acetazolamida en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene 250 mg de Acetazolamida

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIÓN:

Coadyuvante en el tratamiento de glaucoma crónico simple (de ángulo abierto), glaucoma secundario y preoperatoriamente en glaucoma agudo de ángulo cerrado

CONTRAINDICACIONES:

Niveles sanguíneos deprimidos de sodio y / o potasio, en insuficiencia renal, insuficiencia de las glándulas suprarrenales, acidosis metabólica y algunos casos de cirrosis hepática, glaucoma severo debido a sinequias anteriores periféricas o en glaucoma hemorrágico. El uso a largo plazo en el glaucoma crónico de ángulo cerrado no congestivo está contraindicado.

Primer trimestre de embarazo

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La acetazolamida debe utilizarse con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes tratados con fármacos antiepilépticos se han reportado casos de tendencias suicida (idea o comportamiento suicida). Un meta-análisis con ensayos clínicos aleatorios y controlados con placebo de fármacos antiepilépticos mostró un ligero aumento de riesgo de comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo con acetazolamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de comportamiento suicida.

El tratamiento a largo plazo puede originar un cuadro de acidosis; por ello, se empleará con precaución en pacientes de edad avanzada, pacientes con obstrucción pulmonar o enfisema. La acidosis puede ser corregida, si es preciso, mediante administración de bicarbonato.

Si se emplea como diurético, se mantendrán las precauciones usuales para evitar la hipokalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva u otros cuadros de disfunción hepática. Por ello, deben realizarse determinaciones periódicas de electrolitos plasmáticos o test de control hidroelectrolítico sérico.

Si durante el tratamiento ocurriese discrasias sanguíneas, erupciones cutáneas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) o alteraciones auditivas, se suspenderá el medicamento y se instaurará terapia alternativa.

Debe advertirse al paciente de comunicar cualquier erupción cutánea inusual.

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender la acetazolamida y está contraindicada su posterior administración.

El aumento de la dosis no incrementa la diuresis y puede aumentar la incidencia de letargia y/o parestesia. El aumento de dosis a menudo resulta en disminución de la diuresis. Bajo ciertas circunstancias, sin embargo, se han administrado dosis muy

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



altas junto con otros diuréticos, para asegurar diuresis en casos de disfunción total refractaria.

La acetazolamida, en tratamientos largos, podría originar los efectos secundarios característicos de las sulfamidas (fiebre, prurito (incluso eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), cristaluria, cálculos renales, depresión de la médula ósea, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia y agranulocitosis). Puede ocurrir una posible potenciación de los efectos adversos de los antagonistas del ácido fólico, hipoglucemiantes y anticoagulantes orales.

Antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante la terapia, se recomienda monitorizar el recuento de las células sanguíneas y los niveles de electrolitos.

En diabéticos puede aumentar o disminuir la concentración de glucosa en sangre y en orina, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.

En pacientes con antecedentes de cálculos renales debe sopesarse el beneficio con el riesgo de precipitación de nuevos cálculos.

Este medicamento puede aumentar la sensibilidad de la piel a la exposición de la luz solar, por lo que se debe evitar la exposición prolongada al sol y usar protector solar.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden recurrir si se vuelve a administrar un derivado de las sulfamidas o sulfonamidas, independientemente de la vía de administración. Si aparecen signos de reacciones de hipersensibilidad u otras reacciones graves debe interrumpirse el tratamiento con acetazolamida.

La acetazolamida puede aumentar la hiperamonemia en pacientes con insuficiencia hepática, el mecanismo es, probablemente, por un aumento de la reabsorción tubular renal de amonio secundario de la alcalinización de la orina.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico

La acetazolamida disminuye el potasio y aumenta el ácido úrico en pruebas de sangre, suero o plasma y altera la prueba de proteínas en la orina. También puede haber una disminución de la formación de elementos celulares sanguíneos.

La acetazolamida interfiere con el método HPLC para la valoración de teofilina. La interferencia con la valoración de teofilina por acetazolamida depende del disolvente utilizado en la extracción, la acetazolamida no debe interferir con otros métodos para la valoración de teofilina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene acetazolamida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje

Embarazo

Este medicamento está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo. El fármaco sólo se debe administrar durante el embarazo (excluyendo el primer trimestre) en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

No existen estudios adecuados y bien controlados de los efectos de la acetazolamida durante el embarazo en humanos. No hay datos disponibles.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal.

Lactancia

En madres tratadas con acetazolamida se han detectado niveles bajos en la leche. Aunque es poco probable que ocasione efectos adversos en el niño, se debe tener extremo cuidado cuando se administra a mujeres lactantes. Por tanto, debido a los efectos adversos potenciales debidos a la acetazolamida, debe considerarse bien la interrupción de la lactancia, bien la discontinuación del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas reacciones adversas a la acetazolamida, tales como somnolencia, fatiga y miopía transitoria, pueden afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

DOSIFICACIÓN

Adultos:

- **Glaucoma:**

Habitualmente es necesario utilizar este medicamento como adyuvante.

En el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto se deben administrar de una a cuatro dosis diarias de 250 mg, según la sintomatología y presión intraocular. Las dosis superiores a 1 g/día no suelen ocasionar mayor respuesta.



Glaucoma secundario y tratamiento preoperatorio del glaucoma agudo de ángulo cerrado: 250-1.000 mg/día, repartidos en varias tomas (250 mg cada cuatro horas).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la acetazolamida en pacientes pediátricos de 12 años y menores.

- **Glaucoma:**

La dosis diaria usual para los niños depende del peso del niño. Por lo general será de 8 a 30 mg por kilo en dosis separadas hasta una dosis máxima diaria de 750 mg, en varias tomas.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque no se han descrito problemas específicamente geriátricos en este grupo de edad, la dosis en ancianos debe establecerse con precaución, iniciando el tratamiento con la dosis más baja que resulte eficaz.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

INTERACCIONES

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales (aspirina): la administración concomitante de acetazolamida y aspirina puede producir acidosis grave y aumentar la toxicidad sobre el sistema nervioso central.

Agentes hipertensivos: Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se administra acetazolamida con agentes hipertensivos.

Glucósidos cardíacos: Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se administra acetazolamida con glucósidos cardíacos.

Otros inhibidores de la anhidrasa carbónica: debido a posibles efectos aditivos, el uso concomitante con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica no es aconsejable.

Topiramato: el uso de topiramato y acetazolamida simultáneamente puede crear un medio fisiológico que aumente el riesgo de formación de cálculos renales asociados al empleo del topiramato. Por lo tanto, debe evitarse el uso conjunto de ambos inhibidores.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antidiabéticos: el tratamiento concomitante puede potenciar el efecto de ciertos antidiabéticos orales.

Benzodiazepinas (triazolam): se ha registrado presencia de depresión respiratoria, tras la administración de ambos fármacos, debido a la potenciación del triazolam por la acetazolamida.

Corticoides: la acetazolamida puede potenciar la hipokalemia causada por corticoides, la amfotericina B o la corticotropina o ACTH.

Digoxina: los pacientes tratados con digoxina y acetazolamida tienen un riesgo de toxicidad digitálica si se produce hipokalemia durante el tratamiento.

Otros diuréticos (tiazidas): la acetazolamida puede aumentar los efectos de otros diuréticos como las tiazidas si se administra concomitantemente. Los efectos hipokalémicos e hiperuricémicos pueden quedar potenciados.

Salicilatos: durante el tratamiento simultáneo con dosis altas de salicilatos puede incrementarse el riesgo de intoxicación por salicilatos, originando acidosis metabólica y aumentando la penetración tisular de los salicilatos.

Timolol: la acetazolamida puede potenciar la toxicidad del betabloqueante, provocando un empeoramiento de una insuficiencia respiratoria preexistente.

Interacciones farmacocinéticas

Anfetaminas: al aumentar el pH de la orina tubular renal, la acetazolamida provoca una posible potenciación de la acción y/o toxicidad anfetamínica, debido a una reducción de su eliminación renal.

Antiepilépticos (fenitoína, primidona, carbamazepina): la acetazolamida modifica el metabolismo de la fenitoína, dando lugar a aumento de los niveles séricos de la fenitoína. Hay algunos informes aislados de niveles séricos reducidos de primidona y aumentados de carbamazepina con la administración concomitante de acetazolamida. Se han observado casos de osteomalacia grave en pacientes tratados con acetazolamida en combinación con otros anticonvulsivos.

Ciclosporina: la acetazolamida puede elevar los niveles de ciclosporina en sangre, potenciando su acción y/o toxicidad, por disminución de su eliminación renal.

Ciprofloxacino: una gran proporción de ciprofloxacino se excreta por vía urinaria sin metabolizar. Si se utiliza acetazolamida concomitantemente, puede disminuir la solubilidad de ciprofloxacino debido a la alcalinización de la orina pudiéndose producir cálculos renales y nefrotoxicidad.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efedrina, Pseudoefedrina: la acetazolamida puede potenciar la toxicidad de la efedrina, por reducción de su eliminación renal.

Eritromicina: la acetazolamida puede potenciar efecto del antibiótico, debido a la alcalinidad de la orina.

Memantina: los fármacos que aumentan el pH de la orina (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica) pueden reducir la eliminación de la memantina.

Metenamina: al aumentar el pH de la orina, la acetazolamida puede impedir la excreción urinaria de compuestos de metenamina, reduciendo el efecto antiséptico urinario de la metenamina. No se recomienda, por tanto, el uso concomitante de la metanina y la acetazolamida.

Procaína: la acetazolamida puede potenciar la toxicidad del anestésico por inhibición de su hidrólisis.

Quinidina: posible potenciación de la toxicidad de la quinidina, por reducción de su eliminación renal.

Sales de litio (carbonato de litio): la acetazolamida aumenta la excreción de litio disminuyendo los niveles de litio en sangre, lo que provoca una inhibición del efecto antimaniaco.

Se recomienda que se evite el consumo de alcohol mientras se esté en tratamiento con acetazolamida, ya que puede aumentar la somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Muchas de las reacciones son comunes a todos los derivados de las sulfamidas. No se ha definido la frecuencia de las reacciones adversas.

En terapias a corto plazo consisten en parestesias, sensación de hormigueo en extremidades, tinitus y trastornos de la audición, anorexia, alteraciones del gusto y trastornos gastrointestinales como náusea, vómitos y diarrea, poliuria, rubor, sed, dolor de cabeza, mareos, fatiga, irritabilidad, depresión, disminución de la libido, y ocasionalmente, somnolencia o confusión transitoria, visión borrosa, que revierten siempre al cesar el tratamiento. También se ha reportado fotosensibilidad.

En terapias a largo plazo puede producirse una acidosis metabólica metabólica, en pacientes ancianos o diabéticos o con insuficiencia renal y una alteración del balance electrolítico, incluyendo hipokalemia e hiponatremia. También puede presentarse mareos, miopía transitoria, melena, hematuria, glucosuria, dolor al orinar, aumento en la frecuencia de micción, coloración amarillenta de la piel u ojos, insuficiencia

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepática, parálisis flácida o convulsiones, trastornos gastrointestinales como náusea, vómitos y diarrea. También se describen efectos relacionados con el fármaco y típicos de sulfamidas como fiebre, discrasias sanguíneas, erupciones cutáneas (incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), cristaluria o lesiones renales.

La acetazolamida puede inducir osteomalacia en pacientes tratados concomitantemente con carbamazepina, primidona o fenitoína. En raras ocasiones, necrosis hepática fulminante. La terapia con acetazolamida a largo plazo aumenta el riesgo de nefrolitiasis.

Todas estas manifestaciones ceden al disminuir la dosis o discontinuar el tratamiento.

La siguiente tabla resume las principales reacciones adversas identificadas con acetazolamida:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Pérdida del apetito y peso, diarrea, náusea, vómitos, melena, alteración del gusto (parageusia), hiperglucemia, hipoglucemia, hemorragia digestiva.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones alérgicas de la piel, urticaria, dermatitis exfoliativa, fiebre medicamentosa, fotosensibilidad. De frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales y urinarios	Cristaluria, nefrolitiasis, cólico renal, insuficiencia renal, poliuria (aumento de la frecuencia de micción), glucosuria, hematuria.
Trastornos del sistema nervioso	Confusión, somnolencia, parestesia en cara, manos y pies, cefalea, malestar general, depresión, fatiga, convulsiones, agitación, ataxia, mareos, fiebre.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.
Trastornos del oído y del laberinto Trastornos oculares	Alteraciones auditivas, tinnitus, miopía transitoria, visión borrosa, alteraciones del gusto.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Parálisis flácida, parestesias.
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestásica, necrosis hepática fulminante, insuficiencia hepática, alteraciones de la función hepática.
Trastornos endocrinos	Desequilibrio electrolítico, retraso del crecimiento (niños), hiperglucemia, hipoglucemia, osteomalacia hipocaliemia,

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	hiponatremia, acidosis metabólica, hipokalemia.
Trastornos cardíacos	Rubor.
Varios	Anafilaxis, Pérdida de la libido.

CONDICIÓN DE VENTA

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA 11.3.6.0.N20

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado ajustar la información farmacológica al presente concepto.

3.1.13.2 RORON ®

Expediente : 20051757
Radicado : 2017179538
Fecha : 07/12/2017
Interesado : Jorge Escovar Cardona/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada ampolla por 1mL contiene 5mg de Lactato de Biperideno.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar la Información farmacológica.

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

COMPOSICIÓN:

Cada ampolla por 1mL contiene 5mg de Lactato de Biperideno.

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIÓN:

Antiparkinsoniano

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Glaucoma de ángulo cerrado.

Obstrucción del tracto gastrointestinal, megacolon o íleo

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan:

Hipertrofia de próstata, por la posible retención urinaria provocada por los anticolinérgicos.

Arritmias cardíacas, ya que los anticolinérgicos pueden producir taquicardia.

Epilepsia.

La suspensión brusca del tratamiento no es aconsejable por el peligro de una exacerbación de los síntomas excepto cuando aparecen complicaciones vitales.

La población de edad avanzada tiene una susceptibilidad especial a medicamentos que afecten al sistema nervioso central. En estos pacientes la administración de anticolinérgicos puede producir confusión mental, mareos, agitación, alteraciones del comportamiento y euforia.

La discinesia tardía inducida por los neurolépticos puede aumentar ocasionalmente tras la administración de Biperideno. No obstante, los síntomas parkinsonianos son tan graves en algunos pacientes con discinesia tardía que obligan a mantener el tratamiento anticolinérgico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se desconoce si biperideno puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductora. Biperideno debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si es claramente necesario.

Lactancia

Los datos fisicoquímicos sugieren que biperideno se excreta en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con biperideno.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Especialmente cuando biperideno se administra en combinación con otros medicamentos de acción central, anticolinérgicos, o alcohol, los efectos secundarios

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sobre el sistema nervioso central y periférico pueden disminuir la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria.

DOSIFICACIÓN:

La dosis de este medicamento debe ajustarse de forma individual.

Para la continuación del tratamiento por vía oral existen comprimidos de biperideno.

El tratamiento con biperideno normalmente se debe iniciar con dosis bajas que se pueden aumentar, dependiendo de la acción terapéutica y de los efectos secundarios.

La duración del tratamiento con biperideno lactato dependerá de la naturaleza y curso de la enfermedad; el tratamiento deberá suspenderse gradualmente.

Síndromes Parkinsonianos:

En casos graves o en casos de crisis oculógiras, se recomienda iniciar el tratamiento con 10 – 20 mg de lactato de biperideno solución inyectable (de 2 a 4 ml de la solución inyectable) repartido en varias dosis a lo largo del día

Sintomatología extrapiramidal inducida por medicamentos:

Para lograr una respuesta terapéutica rápida, se puede administrar de 2,5 a 5 mg de lactato de biperideno (de 0,5 a 1 ml de solución inyectable) en una dosis única. Si es necesario, se puede repetir la misma dosis después de 30 minutos. La dosis total máxima diaria es de 10 a 20 mg de lactato de biperideno solución inyectable (de 2 a 4 ml de solución inyectable).

Los síntomas extrapiramidales pueden desaparecer durante la inyección. En estos casos, la inyección debe ser interrumpida.

Población de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se requiere cautela en la dosificación, especialmente en aquellos con síntomas de lesiones orgánicas cerebrales y pacientes con una mayor susceptibilidad a sufrir convulsiones, ya que son más sensibles a la medicación anticolinérgica.

Población pediátrica

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

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática o renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en estos pacientes, pero debido a su farmacocinética este medicamento debería ser dosificado de forma individual en estos grupos de pacientes. El tratamiento debería iniciarse con la menor dosis y luego debería incrementarse hasta la dosis más adecuada para el paciente.

Forma de administración

Vía intramuscular

Vía intravenosa: mediante inyección intravenosa lenta para evitar la aparición de efectos adversos.

Una vez abierta la ampolla, desechar la porción no utilizada de la solución.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular

Intravenosa

INTERACCIONES:

La combinación con otros medicamentos con efecto anticolinérgico (como los neurolépticos, antihistamínicos, antiparkinsonianos y espasmolíticos) puede potenciar los trastornos a nivel del sistema nervioso central y periférico.

La administración concomitante de quinidina puede aumentar el efecto anticolinérgico (especialmente a nivel de la conducción AV).

La levodopa puede potenciar las discinesias cuando se administra en forma conjunta con biperideno. Se han notificado movimientos coreicos generalizados en trastornos de Parkinson cuando el biperideno se adiciona a carbidopa/levodopa.

Los anticolinérgicos como el biperideno pueden potenciar los efectos adversos de la petidina en el sistema nervioso central, como el aumento del riesgo de delirio.

Biperideno aumenta el efecto del alcohol sobre el sistema nervioso central y por ello se desaconseja su uso concomitante.

Biperideno antagoniza la acción de medicamentos procinéticos como metoclopramida y compuestos análogos en el tracto gastrointestinal.

El uso concurrente de biperideno y potasio puede resultar en riesgo de lesión gastrointestinal.

No se han descrito interacciones relevantes entre biperideno y zotepina, remoxiprida, fluoxetina, bromperidol u olanzapina.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas del seguimiento post-comercialización o los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Sistema corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Parotiditis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Rara	Excitación ¹ Agitación ¹ Terror ¹ Confusión ¹ Delirios ¹ Alucinaciones ¹ Insomnio ¹ Reducción temporal del sueño REM ²
	Muy rara	Nerviosismo Euforia
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Fatiga Mareo Alteraciones en la memoria
	Muy Rara	Cefalea Discinesia Ataxia Trastornos del habla Mayor tendencia a convulsiones cerebrales
Trastornos oculares	Muy rara	Trastornos de acomodación Midriasis Fotosensibilidad Glaucoma de ángulo cerrado ³

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos	Rara	Taquicardia
	Muy rara	Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy rara	Disminución de la presión arterial ⁴
Trastornos gastrointestinales	Rara	Sequedad de boca Náuseas Trastornos gástricos
	Muy rara	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Hipohidrosis Erupción alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Dificultad para orinar ⁵ Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rara	Cansancio

1. En dosis altas. Los efectos de excitación central suelen aparecer en pacientes con síntomas de deficiencia cerebral y pueden requerir una disminución de la dosis.
2. Esta reacción adversa se caracteriza por un incremento en el tiempo necesario para alcanzar esta fase, y por una reducción porcentual de la duración de esta fase en el sueño total.
3. Se debe controlar la presión intraocular.
4. Después de la administración parenteral.
5. Especialmente en pacientes con adenoma de próstata.

CONDICIÓN DE VENTA:

Con formula facultativa

Norma farmacológica 19.13.0.0.N10

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica allegada mediante radicado 2017179538 al presente concepto.

3.1.13.3 DESLORATADINA JARABE 2.5 MG /5ML

Expediente : 20004940

Radicado : 20191220466

Fecha : 17/02/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cada mL de jarabe contiene desloratadina 0,05 mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita cordialmente a Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora conceptuar sobre posología de la Desloratadina Jarabe allegado por el interesado mediante radicado inicial No. 20191220466 del 08/11/2019 ya que según el interesado no hay posología mediante alguna acta.

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

COMPOSICIÓN:

Cada mL de jarabe contiene desloratadina 0,5 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Jarabe

INDICACIONES:

Antihistamínico para aliviar los síntomas de rinitis alérgica y urticaria

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Deterioro de la función renal

En caso de insuficiencia renal severa, deberá utilizarse con precaución.

Crisis convulsivas

Desloratadina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de crisis convulsivas y, principalmente en niños pequeños, que son más susceptibles de desarrollar nuevas crisis cuando están en tratamiento con desloratadina. Los profesionales sanitarios pueden considerar la suspensión de desloratadina en pacientes que experimenten una crisis durante el tratamiento.

Embarazo

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) indican que desloratadina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso durante el embarazo.

Lactancia

Se ha detectado desloratadina en recién nacidos lactantes de madres tratadas. Se desconoce el efecto de desloratadina en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que la mayoría de las personas no experimentan somnolencia. Sin embargo, como existe variabilidad individual en la respuesta a todos los medicamentos, se recomienda aconsejar a los pacientes que no desempeñen actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un coche o utilizar máquinas, hasta que hayan establecido su propia respuesta al medicamento.

DOSIFICACIÓN

La dosis apropiada para la edad debe administrarse con un gotero dosificador o una jeringa disponible comercialmente que esté calibrada para administrar 2 ml y 2,5 ml ($\frac{1}{2}$ cucharadita).

Adultos y adolescentes de 12 años o más

La dosis recomendada es de 10 ml (5 mg) de solución oral una vez al día.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada es de 5 ml (2,5 mg) una vez al día.

Niños de 12 meses a 5 años de edad

La dosis recomendada es 2.5 mL (1,25 mg) una vez al día.

Niños de 6 a 11 meses de edad

La dosis recomendada es de 2 ml (1 mg) una vez al día.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La rinitis alérgica intermitente (presencia de síntomas durante menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas) debe ser tratada según la evaluación de la historia de la enfermedad del paciente, pudiéndose interrumpir el tratamiento después de la resolución de los síntomas y reiniciarse si vuelven a aparecer.

En la rinitis alérgica persistente (presencia de síntomas durante 4 o más días a la semana y durante más de 4 semanas) se puede proponer a los pacientes el tratamiento continuado durante los periodos de exposición al alérgeno.

Adultos con insuficiencia hepática o renal

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para niños con insuficiencia hepática o renal debido a la falta de datos.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

INTERACCIONES

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en ensayos clínicos con desloratadina comprimidos en los que se administraron conjuntamente eritromicina o ketoconazol.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Sin embargo, se han notificado casos de intolerancia al alcohol e intoxicación durante el uso después de la comercialización.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Población pediátrica

En ensayos clínicos en población pediátrica, la formulación de desloratadina en jarabe se administró a un total de 246 niños de edades comprendidas entre 6 meses y 11 años. La incidencia global de las reacciones adversas en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de desloratadina y placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, las reacciones adversas más frecuentes notificadas por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). En un estudio adicional, no se observaron reacciones adversas en pacientes entre 6 y 11 años tras una dosis única de 2,5 mg de desloratadina solución oral.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico con 578 pacientes adolescentes, de 12 a 17 años de edad, la reacción adversa más frecuente fue cefalea; ésta se produjo en el 5,9 % de los pacientes tratados con desloratadina y en el 6,9 % de los pacientes que recibieron placebo.

Adultos y adolescentes

A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se notificaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes, notificadas con una incidencia superior al grupo placebo, fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con frecuencia superior al placebo y otras reacciones adversas notificadas después de la comercialización se enumeran en la siguiente tabla. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas observadas con Alerius
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy rara No conocida	Alucinaciones Comportamiento anormal, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara	Cefalea Insomnio Mareo, somnolencia, insomnio, hiperactividad psicomotora, crisis convulsivas
Trastornos cardiacos	Muy rara No conocida	Taquicardia, palpitaciones QT prolongado
Trastornos gastrointestinales	Frecuente Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara	Boca seca Diarrea Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas observadas con Alerius
Trastornos hepatobiliares	Muy rara No conocida	Elevaciones de enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente Frecuente (niños menores de 2 años) Muy rara No conocida	Fatiga Fiebre Reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angioedema, disnea, prurito, rash y urticaria) Astenia
Exploraciones complementarias	No conocida	Aumento de peso

Población pediátrica

Otras reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos después de la comercialización, con una frecuencia no conocida, incluyeron QT prolongado, arritmia, bradicardia, comportamiento anormal y agresión.

Un estudio observacional retrospectivo de seguridad indicó un aumento de la incidencia de crisis de nueva aparición en pacientes de 0 a 19 años de edad cuando recibieron desloratadina en comparación con periodos en los que no recibieron desloratadina. En niños de 0 a 4 años, el aumento absoluto ajustado fue de 37,5 por 100.000 personas-año (intervalo de confianza del 95% (IC) 10,5-64,5) con una tasa anterior de crisis de nueva aparición de 80,3 por 100.000 personas-año. En pacientes de 5 a 19 años de edad, el aumento absoluto ajustado fue de 11,3 por 100.000 personas-año (IC del 95% 2,3-20,2) con una tasa anterior de 36,4 por 100.000 personas-año.

CONDICIÓN DE VENTA

Sin formula medica

Norma farmacológica 3.0.0.0.N10

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 TECFIDERA

Radicado : 20211139795
Fecha : 16/07/2021
Interesado : BIIB COLOMBIA AFILIADA DE BIOGEN INC.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Sala Especializada de la Comisión revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la forma farmacéutica del producto TECFIDERA conceptuada en Acta No. 24 de 2014 segunda parte, numeral 3.1.1.3 de acuerdo a las peticiones expuestas en el derecho de petición con radicado 20211139795, entre estas:

“Considerando que somos el producto innovador, es probable que esta modificación suponga una modificación en la norma farmacológica número 19.18.0.0.N100, en la cual se encuentra incluido el principio activo dimetilfumarato en las concentraciones 120 y 240 mg, pues la forma farmacéutica aprobada allí está indicada como “Cápsulas dura que contiene microtabletas gastrorresistentes” y no como “Cápsula de liberación retardada”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar el acta 24 de 2014 segunda parte numeral 3.1.1.3 en el sentido de indicar que la forma farmacéutica de los productos TECFIDERA® 120 mg y 240 mg corresponde también a Cápsula de liberación retardada.

De acuerdo con lo anterior, la Sala recomienda la actualización de la forma farmacéutica de este producto en la norma farmacológica número 19.18.0.0.N100.

3.3.2 PASTA GRANUGENA®

Expediente : 34606
Radicado : 20211141886
Fecha : 21/07/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:
Cada 100g de pasta contiene oxido de zinc 20g

Forma farmacéutica: pasta

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora la confirmación de la inclusión de: Oxido de Zinc 20g/100g en forma farmacéutica Ungüento en la norma farmacológica 13.1.11.0.N10.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aceptar la concentración Oxido de Zinc 20g/100g (20%) en la norma farmacológica 13.1.11.0.N10., en la presentación comercial de “pasta”.

3.3.3 BONESE®

Expediente: 19964402
Radicado: 20211146713
Fecha : 27/07/2021
Interesado: PROCAPS S.A.

Composición:

Cápsula blanda de gelatina contiene ibandronato sódico monohidratado 168,5981 mg equivalente a ácido ibandronico 150mg
Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido ibandronico, a cualquiera de los excipientes o a otros bifosfonatos. Pacientes con hipocalcemia no corregida. No debe administrarse en períodos de embarazo y lactancia o en menores de 18 años. Insuficiencia renal severa. Advertencias y precauciones: riesgo de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas del fémur. Produce severa irritación de la mucosa gástrica. Puede reducir transitoriamente los valores de calcio sérico. Puede presentarse incapacidad para pararse o sentarse derecho por al menos 60 minutos. riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más). No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma. El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma. Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva. Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis). Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud : el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora la inclusión en las Normas Farmacológicas del producto con la composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene: Ibandronato sódico monohidrato 168.5981 mg equivalente a Ácido Ibandronico 150 mg, lo anterior considerando que en la misma no se encuentra detallada nuestro producto.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la inclusión del Ibandronato sódico monohidrato 168.5981 mg equivalente a Ácido Ibandronico 150 mg en cápsula blanda de gelatina en la norma farmacológica 8.2.6.0.N10.

3.3.4 ANFOTERICINA B

Radicado : 20211151305
Fecha : 02/08/2010
Interesado : XINETIX PHARMA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora confirmar el concepto emitido en el Acta No. 62 de 2010 numeral 3.12.7, aclarando la justificación técnica por la que se dio este concepto en el que se establece que los productos con principio activo Anfotericina B requiere área especial de manufactura. Esto teniendo en cuenta que el concepto emitido en esta acta está vinculado a los conceptos de las Acta 16 de 2010 numeral 3.1.2.3 y Acta 24 de 2007 numeral 2.9.23, donde se menciona el uso “oncológico” del producto en las consultas realizadas y en los conceptos no se aclara que tipo de área especial de manufactura requiere.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 62 de 2010 numeral 3.12.7 en el sentido de que el producto de la referencia, por tratarse de un agente antimicrobiano de administración parenteral, requiere áreas especiales estériles para manufactura y no áreas especiales de manufactura de agentes oncológicos.

3.3.5 OSIMERTINIB

Radicado : 20211152692
Fecha : 03/08/2021
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Osimertinib en el listado de los medicamentos que requieren la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que, teniendo en cuenta que el principio activo está clasificado dentro de uno de los grupos de riesgo sanitario alto por su indicación como antineoplásicos, deben presentar estudios de bioequivalencia in vivo. El producto de referencia es TAGRISSO® de ASTRAZENECA.

3.3.6 SALICILATO DE METILO 12% + MENTOL 1%

Expediente : 20186416

Radicado : 20201132619 / 20211144585 / 20211163653 / 20211165033

Fecha : 18/08/2021

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S – Retycol S.A.S

Composición:

- Cada 100 g de aerosol contiene 12 g de Salicilato de Metilo + 1 g de L-mentol

Forma farmacéutica: Aerosol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 20 de 2020 SEM, numeral 3.1.5.1, respecto a la condición de venta del producto, dado que la Comisión Revisora hace un cambio de la condición de venta del producto pasándolo de venta libre a venta con fórmula facultativa, situación que no fue requerida por parte del Titular del producto y que no obedece a ninguna condición farmacológica en particular, razón por la cual se solicita se proceda aclarar que la condición de venta para los productos cuya composición es Salicilato de Metilo 12% + Mentol 1% es venta libre.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado la Sala de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 21 de 2021 SEM numeral 3.3.9.

3.3.7 CLORURO SODIO + CALCIO CLORURO DIHIDRATADO + POTASIO CLORURO + MAGNESIO CLORURO HEXAHIDRATADO + SODIO ACETATO TRIHIDRATADO + SODIO CITRATO DIHIDRATADO

Radicado: 20211185076

Fecha : 13/09/2021

Interesado: Laboratorios Alcon de Colombia

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, indicar *¿Cuál es el proceso para solicitar la exclusión de esta combinación de las normas farmacológicas, considerando que este producto NO tiene una acción terapéutica y por lo tanto controvierte lo establecido en el decreto 677 de 1995?*

CONCEPTO: Revidada la solicitud allegada por el interesado la Sala de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta la exclusión de la norma farmacológica 11.3.14.0.N40 el producto “CLORURO SODIO + CALCIO CLORURO DIHIDRATADO + POTASIO CLORURO + MAGNESIO CLORURO HEXAHIDRATADO + SODIO ACETATO TRIHIDRATADO + SODIO CITRATO DIHIDRATADO” y recomienda enviar a la Sala de Dispositivos Médicos.

3.3.8 IVERMECTINA

Radicado : 20211159447
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Christian Camilo González Marín
Coordinador de Autorizaciones de Nueva EPS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente la recomendación de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) de desparasitación previa y profiláctica para evitar la hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*, con ivermectina 1 gota/Kg dosis única vía oral, IV intravenoso. VO Vía oral. Recomendación que se ha incorporado en los protocolos de atención de las IPS.

El interesado desea saber si esta recomendación establecida por la ACIN se considera incorporada dentro de la indicación avalada por INVIMA “TRATAMIENTO DE ESTRONGILODIASIS”

CONCEPTO: Revidada la solicitud allegada por el interesado la Sala de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la recomendación de la administración de ivermectina, previa a la de corticoide, para prevenir la hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* del Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está incluida en la indicación aprobada por el Invima para la ivermectina oral “Tratamiento de estrongilodiasis”, pues el tratamiento del paciente infectado previene la hiperinfección; la Sala aclara que no está recomendando el uso de ivermectina para profilaxis de la infección intestinal ni el uso rutinario e indiscriminado, sino a criterio médico de acuerdo con el riesgo de padecer la enfermedad en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor intenso.

La Sala aclara que no se ha presentado a evaluación y por lo tanto no ha sido aprobada la forma farmacéutica para uso parenteral para el principio activo

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ivermectina y por lo mismo no hay productos que contengan ivermectina para uso parenteral y cuenten con registro sanitario en Colombia.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 PRODUCTOS DE REFERENCIA (MITOTANO – BRIVARACETAM – TERIFLUNOMIDA)

Radicado : N.A

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada De Medicamentos, complementar los conceptos de las Actas 23 de 2019 y 05 de 2021, en el sentido de indicar los productos de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa los conceptos de las Actas 23 de 2019, numeral 3.4.4. y 05 de 2021, numerales 3.3.5 y 3.3.6, en el sentido de indicar los productos de referencia así:

MITOTANO: Lysodren de Corden Pharma Latina S.p.A.

BRIVARACETAM: Briviact de UCB Pharma S.A.

TERIFLUNOMIDA: Aubagio de Sanofi

3.4.2 ANEMIDOX® NF

Expediente: 20192036

Radicado: 20201207285 / 20211118311

Fecha: 18/06/2021

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química / PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario en su respuesta a requerimientos de la visita para la obtención de Registro Sanitario (requerimiento 2), solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aclaración de los siguientes puntos:

1. INDICACIONES: teniendo en cuenta que en las normas farmacológicas 2020 norma 17.2.0.0.N30, aparece:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



“Se aceptan las siguientes asociaciones:

*B03AE02 FERROSO FUMARATO + ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA C
CÁPSULA DURA 330 mg + 1 mg + 100 mg*

** Sales de hierro más ácido fólico, en formas farmacéuticas orales, únicamente con la indicación de profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.”*

Aclarar:

- Si el producto de la referencia Anemidox NF, cápsulas duras con microgránulos en su interior (MICROGRANULOS DE ACIDO ASCORBICO (124,58 mg.) QUE CONTIENEN ACIDO ASCORBICO -100 mg; MICROGRANULOS DE ACIDO FOLICO (18,33 mg.) QUE CONTIENEN ACIDO FOLICO- 1,0 mg, MICROGRANULOS DE FUMARATO FERROSO (369,13 mg.) QUE CONTIENEN FUMARATO FERROSO-330, mg.), se encuentra amparado en las normas farmacológicas, teniendo en cuenta que la composición es exactamente igual a la que se encuentra allí, la diferencia radica en la forma farmacéutica, la aprobada indica “CÁPSULA DURA” y la que se encuentra dentro de la solicitud de Registro Sanitario son cápsulas duras con micro gránulos en el interior.
- Si para la asociación FERROSO FUMARATO + ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA C, le aplica la indicación: “Sales de hierro más ácido fólico, en formas farmacéuticas orales, únicamente con la indicación de profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.
- De acuerdo a la composición del producto y forma farmacéutica, el mismo corresponde a una multivitamínico; norma farmacológica 21.4.1 Suplemento dietético y siguientes.

Verificando los códigos 21.4.1.0.N10 y 21.4.1.0.N20, quiero saber si dentro de la definición “Se entiende por suplemento dietético el producto constituido por un nutriente o asociación de nutrientes destinados a suministrar elementos esenciales que resultan pobremente incorporados en la dieta usual, tales como vitaminas, minerales y oligoelementos, proteínas y aminoácidos” el producto puede encontrarse en esta categoría, o por sus concentraciones ya debe considerarse medicamento, o cual sería la razón por mencionar esta norma de suplementos.

Es importante mencionar que actualmente se cuenta con un producto con Registro Sanitario el cual cuenta con llamado a revisión de oficio por esta consulta (Si realmente debe ser considerado Suplemento dietario o debe continuar en la clasificación de medicamentos).

Producto	Expediente	Revisión de oficio (Radicado)	Acta de Comisión Revisora
----------	------------	----------------------------------	------------------------------

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ANEMIDOX® capsulas	19999002	20191183211 (Se encuentra en curso)	Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4. acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13 Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1.
Que revisada la base de datos del INVIMA, se encontró que el producto ANEMIDOX® CAPSULAS se encuadra dentro de los llamados a revisión de oficio en Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4., y Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1.			

2. Solicitamos actualizar la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto), teniendo en cuenta que la información farmacológica ya cuenta con conceptos de actas un poco antiguas, y de igual manera indicar si la norma 17.2.0.0.N30, aplica o la norma correspondiente para el producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite dar respuesta a la consulta en los siguientes términos:

1. **INDICACIONES:** teniendo en cuenta que en las normas farmacológicas 2020 norma 17.2.0.0.N30, aparece:

“Se aceptan las siguientes asociaciones:

***B03AE02 FERROSO FUMARATO + ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA C
CÁPSULA DURA 330 mg + 1 mg + 100 mg***

**** Sales de hierro más ácido fólico, en formas farmacéuticas orales, únicamente con la indicación de profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.”***

Aclarar:

- a) ***Si el producto de la referencia Anemidox NF, cápsulas duras con microgránulos en su interior (MICROGRANULOS DE ACIDO ASCORBICO (124,58 mg.) QUE CONTIENEN ACIDO ASCORBICO -100 mg; MICROGRANULOS DE ACIDO FOLICO (18,33 mg.) QUE CONTIENEN ACIDO FOLICO- 1,0 mg, MICROGRANULOS DE FUMARATO FERROSO (369,13 mg.) QUE CONTIENEN FUMARATO FERROSO- 330, mg,)), se encuentra amparado en las normas farmacológicas, teniendo en cuenta que la composición es exactamente igual a la que se encuentra allí, la***

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diferencia radica en la forma farmacéutica, la aprobada indica “CÁPSULA DURA” y la que se encuentra dentro de la solicitud de Registro Sanitario son cápsulas duras con micro gránulos en el interior.

Rta. La Sala aclara que la forma farmacéutica Cápsula dura con microgránulos para la asociación Fumarato Ferroso 330 mg + Ácido Fólico 1 mg + Vitamina C 100 mg, queda incluida en la Norma farmacológica 17.2.0.0.N30.

- b) Si para la asociación FERROSO FUMARATO + ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA C, le aplica la indicación: “Sales de hierro más ácido fólico, en formas farmacéuticas orales, únicamente con la indicación de profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.**

Rta. La Sala aclara que la indicación para la asociación Fumarato Ferroso 330 mg + Ácido Fólico 1 mg + Vitamina C 100 mg en formas farmacéuticas orales es: Profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.

- c) De acuerdo a la composición del producto y forma farmacéutica, el mismo corresponde a una multivitamínico; norma farmacológica 21.4.1 Suplemento dietético y siguientes.**

Verificando los códigos 21.4.1.0.N10 y 21.4.1.0.N20, quiero saber si dentro de la definición “Se entiende por suplemento dietético el producto constituido por un nutriente o asociación de nutrientes destinados a suministrar elementos esenciales que resultan pobremente incorporados en la dieta usual, tales como vitaminas, minerales y oligoelementos, proteínas y aminoácidos” el producto puede encontrarse en esta categoría, o por sus concentraciones ya debe considerarse medicamento, o cual sería la razón por mencionar esta norma de suplementos.

Es importante mencionar que actualmente se cuenta con un producto con Registro Sanitario el cual cuenta con llamado a revisión de oficio por esta consulta (Si realmente debe ser considerado Suplemento dietario o debe continuar en la clasificación de medicamentos).

Producto	Expediente	Revisión de oficio (Radicado)	Acta de Comisión Revisora
ANEMIDOX® capsulas	19999002	20191183211 (Se encuentra en curso)	Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4. acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1.
Que revisada la base de datos del INVIMA, se encontró que el producto ANEMIDOX® CAPSULAS se encuadra dentro de los llamados a revisión de oficio en Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4., y Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1.			

Rta. La Sala considera que el producto de la referencia es un medicamento dado que supera el nivel máximo de consumo tolerable de hierro, establecido en el Decreto 3863 del 2008, adicionalmente tiene una indicación precisa, por tanto, la norma farmacológica que le corresponde es 17.2.0.0.N30.

2. Solicitamos actualizar la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto), teniendo en cuenta que la información farmacológica ya cuenta con conceptos de actas un poco antiguas, y de igual manera indicar si la norma 17.2.0.0.N30, aplica o la norma correspondiente para el producto.

Rta. La Sala indica que la información farmacológica para la asociación Fumarato Ferroso 330 mg + Ácido Fólico 1 mg + Vitamina C 100 mg en formas farmacéuticas orales es como se menciona a continuación:

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la fórmula.

Obstrucción intestinal.

Hemacromatosis.

Hemosiderosis.

Transfusiones sanguíneas repetidas.

Administración parenteral de hierro.

Úlcera gástrica o duodenal.

Anastomosis gastrointestinal.

Anemia perniciosa.

Advertencias y precauciones:

El hierro debe emplearse con precaución y no debe utilizarse combinado con tratamiento de hierro parenteral en caso de úlcera duodenal, carcinoma de estómago o colitis ulcerosa.

La ingesta excesiva de hierro afecta negativamente la absorción de zinc, por lo que

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe evitarse sobre todo en mujeres embarazadas. Una deficiencia de zinc durante el embarazo puede resultar en retraso de crecimiento fetal intrauterino.

Es frecuente la aparición de heces de coloración verde oscura o negras cuando se toman oralmente preparaciones con hierro. Esto es debido a la presencia de hierro no absorbido y es inofensivo.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Se recomienda la utilización de la asociación Ferroso Fumarato + Ácido Fólico + Vitamina C durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Posología:

Una cápsula 3 veces al día. Esta dosis puede incrementarse si el médico lo estima necesario, de igual manera, la duración será establecida por el profesional.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Barbitúricos: la administración conjunta con ácido fólico puede reducir los niveles de ácido fólico y la eficacia del barbitúrico.

Antiácidos que contengan aluminio y/o magnesio: pueden disminuir la absorción de ácido fólico al reducirse el pH intestinal. Los pacientes deben tomar los antiácidos al menos 2 horas antes o después del ácido fólico.

Colestiramina y colestipol: puede interferir en la absorción de ácido fólico disminuyéndola.

Sulfamidas: inhiben la absorción de folato, por lo que las necesidades de ácido fólico pueden aumentar en pacientes que reciben salazosulfapiridina.

Fenitoína y primidona: en los pacientes epilépticos la terapia con medicamentos conteniendo ácido fólico puede aumentar el metabolismo de la fenitoína y primidona, disminuyendo sus concentraciones séricas y aumentando la frecuencia de las crisis convulsivas.

Pirimetamina: la administración conjunta con ácido fólico puede reducir la eficacia de pirimetamina.

Cloranfenicol: en los pacientes que toman cloranfenicol, la respuesta a la terapia con

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hierro puede verse retardada. La administración simultánea de ácido fólico y cloranfenicol en pacientes con carencia de folatos puede antagonizar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

Antiácidos que contengan óxidos, hidróxidos, sales de magnesio y/o aluminio: el uso concomitante con antiácidos reduce la absorción del hierro.

El ácido ascórbico aumenta la absorción del hierro.

Inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, esomeprazol, omeprazol, lansoprazol) pueden reducir la biodisponibilidad de las sales de hierro al alterar el pH ácido del estómago necesario para la absorción de las sales de hierro.

Ácido acetohidroxámico: por su acción quelante puede dar lugar a una reducción de la absorción de ambos fármacos.

Dimercaprol da lugar a la formación de un complejo. El tratamiento con hierro debe posponerse hasta que hayan pasado 24 horas por lo menos desde la interrupción del tratamiento con dimercaprol.

Tetraciclinas: las sales de hierro pueden interferir con la absorción digestiva de las tetraciclinas y derivados de la tetraciclina (doxiciclina, metaciclina y oxitetraciclina), y viceversa. Por esto, estos fármacos deben ser tomados con un intervalo de 2 a 3 horas.

Quinolonas: las sales de hierro también interfieren con la absorción de las quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) llevando a una disminución de las concentraciones séricas y urinarias de estos antibióticos. Estos fármacos pueden administrarse si bien es necesario dejar un intervalo entre ambos medicamentos de al menos 2 horas.

Tiroxina: en los pacientes con tratamiento de tiroxina pueden surgir síntomas de hipotiroidismo (las sales de hierro y la tiroxina forman un complejo insoluble que lleva a la disminución de la absorción de tiroxina).

Penicilamina: El hierro también disminuye el efecto cuprurético de la penicilamina, probablemente por una disminución de su absorción. Por esa razón debe guardarse un espacio de 2 horas entre la administración de penicilamina y de hierro.

Metildopa: las sales de hierro disminuyen la absorción y alteran el metabolismo de la metildopa y pueden reducir su efecto hipotensivo.

Bifosfonatos: El hierro contenido en el medicamento forma in vitro complejos con los bifosfonatos. Cuando las sales de hierro se coadministran con bifosfonatos, la absorción de estos últimos puede resultar disminuida. El intervalo de tiempo entre la

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración de estos medicamentos debe ser de al menos 2 horas.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos: La administración de sales de hierro con agentes antiinflamatorios no esteroideos puede intensificar el efecto irritante sobre la mucosa gastrointestinal, (por ejemplo, salicilatos y metilbutazona)

Varios alimentos y suplementos vitamínicos pueden disminuir la absorción de hierro: té, café, leche, cereales, suplementos de calcio y medicamentos que contengan bicarbonato, carbonatos, oxalatos o fosfatos. Se deben tomar al menos 2 horas antes o después del fumarato ferroso.

No debe administrarse hierro junto con agentes quelantes (tales como EDTA sódico).

Reacciones adversas:

Generalmente, la terapia con hierro provoca molestias gastrointestinales como dolor abdominal, acidez estomacal, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea.

Raras veces pueden presentarse reacciones alérgicas, específicamente broncoespasmo, eritema, rash cutáneo y prurito.

Condición de venta:

Con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N30

3.4.3 BROMURO DE OTILONIO 40 mg

Expediente : 20191653

Radicado : 20201202881

Fecha : 09/08/2021

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la norma farmacológica del concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2021, numeral 3.1.3.1., dado que mediante la Norma farmacológica 8.1.5.0.N30 se aceptan asociaciones de un antiespasmódico con: * Antidiarreico y * Antiflatulento y el producto del concepto tiene como composición: Cada cápsula blanda contiene 40 mg de Bromuro de Otilonio.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que para el principio activo Bromuro de Otilonio la norma farmacológica es 8.1.5.0.N10.

3.4.4 KETOCONAZOL AL 2%, DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA Y FORMA FARMACÉUTICA SHAMPOO

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Radicado : 20211157335
Fecha : 09/08/2021
Interesado : ARUNA ASESORES

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016 numeral 3.6.6. en el cual se recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo ketoconazol, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

“Uso tópico:

-Ketoconazol al 2% solo se debe usar en pacientes mayores de 12 años para tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, tiña versicolor y dermatitis seborreica.

Precauciones y advertencias:

Para uso oral:

El uso oral esta restringido para infecciones severas en los que hayan fallado otros tratamientos, ya que se asoció a un aumento de las interacciones medicamentosas, alteración de la glándula suprarrenal y falla hepática

Adicionalmente se recomienda incluir para dentro de las advertencias y precauciones para todas las formas farmacéuticas:

-Las interacciones del ketoconazol con otros medicamentos.

-Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención medica inmediatamente.”

No obstante lo anterior, en la parte considerativa del acta, la Sala Especializada señalan frente a las advertencias y precauciones “Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención medica inmediatamente” que estas corresponden a recomendaciones sobre comprimidos orales y en general Ketoconazol oral.

De acuerdo con lo anterior, se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos aclarar si las advertencias y precauciones relacionados con:

-Las interacciones del ketoconazol con otros medicamentos.

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



-Consultar si presenta: pérdida del apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos, disminución del color de las heces o coloración anormal de la orina, debe buscar atención médica inmediatamente.

Realmente aplican para el Ketoconazol administrado por vía tópica (vía de administración del producto MEDICASP 2% SHAMPOO) teniendo en cuenta lo expuesto en las consideraciones del Acta No. 20 de 2016 numeral 3.6.6.

De otra parte, solicita aclarar si las indicaciones previstas por la Sala Especializada para el principio activo KETOCONAZOL de uso tópico y que fueron declaradas en las precauciones y advertencias: Uso tópico: Ketoconazol al 2% solo se debe usar en pacientes mayores de 12 años **para tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, tiña versicolor** y dermatitis seborreica.”, aplican para el principio activo Ketoconazol en forma farmacéutica shampoo.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la información sobre toxicidad hepática, interacciones y efectos adversos asociados al uso sistémico de ketoconazol, no aplica para la presentación en shampoo al 2% y en los estudios no se encontró evidencia de absorción con esta forma de presentación. Así mismo ratifica que la indicación para el producto de la referencia es ***“Ketoconazol al 2% solo se debe usar en pacientes mayores de 12 años para tratamiento de infecciones de la piel por dermatofitos, candidiasis, tiña versicolor y dermatitis seborreica.”***

3.4.5 BUSCAPINA COMPOSITUM N.F GOTAS

Radicado : 20211163464
Fecha : 17/08/2021
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2021 numeral 3.1.9.7 para el producto BUSCAPINA COMPOSITUM N.F GOTAS, radicado 20201016956 del 29/01/2021 donde se solicitó la aprobación de contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones, reacciones adversas, posología y grupo etario.

De acuerdo con lo anterior la Sala Especializada recomienda aprobar la información solicitada sin embargo dentro de esta acta conceptúa lo siguiente:

“Adicionalmente la Sala considera que el producto debe ser de venta bajo prescripción”.

Sin embargo, dentro de la información que esta recomienda aprobar no se evidencia un sustento o racional que permita identificar las razones para solicitar el cambio de venta para el producto de la referencia por lo que se solicita se pueda aclarar el concepto, se adjunta fragmento del concepto emitido por la Sala para su revisión

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que producto de la referencia N-butilbromuro de hioscina + 100 mg de acetaminofén (paracetamol) en solución oral mantiene su condición de venta “libre”.

3.4.6 PRIMERA DEFENSA

Radicado : 20201244411 / 20211166550

Fecha : 20/08/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitario de la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías / PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA (P&G COLOMBIA LTDA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si el producto “PRIMERA DEFENSA” es considerado un dispositivo médico o un medicamento.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, por el mecanismo de acción propuesto, barrera física, el producto de la referencia no clasifica como medicamento. Como cualquier otro producto que reivindique una acción terapéutica, ésta debe ser demostrada mediante estudios clínicos adecuados. Adicionalmente, la Sala considera inconveniente el nombre del producto por cuanto induce a equívocos.

3.4.7 Norspan® 7 (5MCG/H) Norspan® 7 (10MCG/H) Norspan® 7 (20MCG/H)

Expediente : 20081187 / 20081185 / 20076277

Radicado : 20201250119 / 20211002090 / 20201250123 / 20211002088 / 20201250125 / 20211002083 / 20211174350

Fecha : 30/08/2021

Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 5 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 10 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 20,00 mg/sistema trasdermico de liberacion prolongada

Forma farmacéutica:

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solución para uso transdérmico (parche)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración al Acta 08 de 2021, numeral 3.1.9.4 teniendo en cuenta las consideraciones descritas en la correspondencia con radicado No. 20211174350, en el sentido de:

1. Mantener la indicación tal como fue aprobada cuando se concedió el registro sanitario para las tres concentraciones del medicamento Norspan®7
2. Mantener la indicación aprobada para Norspan® 7 como sigue:
“Norspan®7 está indicado para el manejo del dolor crónico moderado a severo”

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que para los dos productos en cuestión Norspan® 7 y Transtec en forma farmacéutica parche de uso transdérmico tienen como indicación “dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Los parches transdérmicos que contienen opioides no son adecuados para el tratamiento del dolor agudo”. En opinión de la Sala el balance beneficio - riesgo de los opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico permanece incierto.

Siendo las 16:00 del día 5 de noviembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Miembro SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 22 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

