



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 05 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 25, 26, 27 DE ABRIL DE 2022

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 04 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 ALKERAN® INYECTABLE

Expediente : 218558

Radicado : 20211190207

Fecha : 20/09/2021

Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 50mg de melfalan

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del mieloma y del adeocarcinoma ovarico avanzado, carcinoma avanzado de mama, melanoma maligno y sarcoma localizado en tejido blando.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaucion a pacientes con falla renal debido a que pueden presentar supresion medular uremica, embarazo, uso concomitantemente con otros medicamentos o procedimientos que deprima la medula osea.

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS_v21_Jul2017 allegado mediante radicado No. 20211190207
- Información para prescribir versión CCDS_v21_Jul2017 allegado mediante radicado No. 20211190207

Nueva dosificación

Melfalán es un fármaco citotóxico que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas con tales agentes.

Como Melfalán es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento debiendo retrasarse o ajustarse la administración del fármaco en caso necesario.

Eventos tromboembólicos

El tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso. Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Si el paciente presenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez que el paciente esté estabilizado bajo el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del episodio tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con melfalán.

Posología

Mieloma múltiple

Alkeran se ha utilizado de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos en dosis comprendidas entre 8 mg/m² de área de superficie corporal y 30 mg/m²

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de área de superficie corporal, administrado a intervalos de 2 a 6 semanas. Además, se ha incluido la administración de prednisona en varias pautas. Para más detalles consultar la literatura.

Cuando se utiliza como tratamiento único, la posología intravenosa característica es de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo, una vez cada cuatro semanas), siempre que haya tenido lugar una recuperación del recuento de sangre periférica durante ese periodo.

Los tratamientos con dosis elevadas emplean, normalmente, dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el rescate de células madre hematopoyéticas se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal. En casos de alteración renal, la dosis se debe reducir en un cincuenta por ciento. A la vista de la mielosupresión grave inducida por altas dosis de Alkeran, el tratamiento se debe administrar sólo en centros especializados, con las instalaciones adecuadas y por médicos con experiencia.

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg/m². Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN \geq 10.71 mmol/L [30 mg/dL]). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. Alkeran se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento.

Adenocarcinoma de ovario avanzado

Cuando se emplea como tratamiento único por vía intravenosa, a menudo se ha utilizado una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

En combinación con otros fármacos citotóxicos, se han empleado dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12-16 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma maligno

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha utilizado Alkeran en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Debe consultarse la literatura científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas.

Sarcoma de tejido blando

Se ha empleado Alkeran en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía.

También se ha administrado Alkeran con actinomicina D debiéndose consultar la literatura científica para ver con detalle los regímenes de dosificación.

Neuroblastoma avanzado en la infancia

Se han empleado dosis que incluyen 100 y 240 mg/m² de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto con rescate de células madre hematopoyéticas, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Administración parenteral

Con la excepción de los casos en los que esté indicada una perfusión arterial regional, Alkeran Inyectable solo se utiliza por vía intravenosa.

Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se inyecte lentamente en una solución de perfusión que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no resulta adecuada, la solución de Alkeran Inyectable puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión.

Melfalán no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% p/v.

Una vez diluido en una solución de perfusión, Alkeran Inyectable presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Si Melfalán se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Si se detecta turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Se debe tener cuidado para evitar la posible extravasación de Melfalán en los casos de un escaso acceso venoso y debe considerarse el utilizar una línea venosa central. Se recomienda la administración a través de una vía venosa central si se administra una dosis elevada de Melfalán con o sin rescate de células madre hematopoyéticas.

Se debe consultar la literatura para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial.

Población Pediátrica

Alkeran a la dosis convencional, está indicado solo en raras ocasiones en la población pediátrica y no se pueden establecer unas pautas de dosificación.

Se han utilizado dosis altas de Melfalán, en asociación con el rescate de células madre hematopoyéticas, en neuroblastoma infantil y en esta situación se utilizan normas de dosificación basadas en el área de superficie corporal en esta situación.

Personas de edad avanzada

Aunque Melfalán se utiliza frecuentemente en personas de edad avanzada a la dosis convencional, no existe una información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.

La experiencia en el empleo de Melfalán en personas de edad avanzada es limitada. Por lo que se debe asegurar un estado orgánico y funcional correctos antes de utilizar Alkeran Inyectable en altas dosis en pacientes de edad avanzada. La farmacocinética de melfalán intravenoso no ha mostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal de melfalán. Los datos disponibles limitados no apoyan recomendaciones de ajuste de dosis específicas para pacientes ancianos que reciben melfalán intravenoso y sugieren que debe continuarse con la actual práctica de ajuste de dosis, basada en las condiciones generales del paciente de edad avanzada y en el grado de mielodepresión que se alcanza durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con alteración moderada-grave, la dosis inicial de Alkeran Inyectable debe reducirse en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo con la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

respuesta hematológica. Siempre se debe llevar a cabo una reducción del 50% cuando se administran dosis elevadas de Alkeran Inyectable a pacientes con la función renal alterada.

Se han utilizado con éxito dosis altas de Melfalán con un rescate de células madre hematopoyéticas, incluso en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal en fase terminal. Para más detalles, consultar la correspondiente literatura.

Forma de administración

Inyección /infusión

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

El aspecto del producto debe ser una solución transparente después de su reconstitución.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Melfalán es un agente citotóxico activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Se han producido con poca frecuencia, reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia. El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminada inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a criterio del médico.

La solución de Alkeran Inyectable puede originar lesión tisular local si tiene lugar una extravasación y, en consecuencia, no se debe administrar por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado o a través de una línea venosa central.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





A la vista de los riesgos implicados y en el nivel de cuidados requeridos, la administración de Alkeran Inyectable a dosis elevadas debe estar restringida a centros especializados, con las instalaciones apropiadas, y realizarse únicamente por médicos experimentados.

En aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de Alkeran Inyectable, se debe considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos, la administración de productos sanguíneos si es necesario, y el mantenimiento de una eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración de Melfalán mediante hidratación y diuresis forzada.

Se debe asegurar que antes de utilizar Alkeran Inyectable en pacientes de edad avanzada, éstos se encuentran en un estado funcional y orgánico adecuado.

Control

Como Melfalán es una potente sustancia mielosupresora, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada deben ser observados muy de cerca, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma aquejados de lesión renal.

La eliminación de Melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, quienes también pueden presentar supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis, y estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinogenicidad (Segundos tumores malignos primarios) Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásico (SMD)

Se ha notificado que melfalán, al igual que otros agentes alquilantes produce leucemia en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada tras una terapia combinada de larga duración con radioterapia. Se han recibido informes de la aparición de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán en enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas al frío y cáncer de ovario. La comparación entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, incluido melfalán, demostró una mayor incidencia de leucemia aguda.

Antes del inicio del tratamiento, debe sopesarse el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) frente al posible beneficio terapéutico, especialmente si se considera el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, puesto que se ha demostrado que estas combinaciones aumentan el riesgo leucemogénico. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, el médico debe examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar una detección temprana del cáncer e iniciar el tratamiento, si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de segundos tumores malignos primarios (SPM, por sus siglas en inglés). En particular, el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona se ha asociado con un riesgo aumentado de segundos tumores malignos primarios sólidos en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple diagnosticado recientemente.

Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), el primer indicio y las modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgos ambientales (por ejemplo, tabaquismo) se deberán evaluar antes de la administración de melfalán.

Contracepción

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados,

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deberá cambiar a otro método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, píldoras de progesterona con efecto inhibidor de la ovulación tales como desogestrel, método de barrera, etc). El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Este medicamento contiene 2 mmol (46 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene 5 % de etanol que se corresponde a 0,4 mg por vial. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

Para este producto no existe documentación clínica actualizada que pueda ser utilizada para determinar la frecuencia de efectos adversos. Los efectos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se ha administrado en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema De Órganos	Frecuencia	Efectos Secundarios
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia.
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad ¹ (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes de muertes)
Trastornos gastrointestinales ²	Muy frecuentes	A altas dosis: Náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis
	Raras	Estomatitis a dosis normales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia. Enfermedad veno-oclusiva tras tratamiento con altas dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia a dosis normales
	Raras	Erupción maculopapular y prurito (Ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ³	Muy frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatinafosfoquinasa sanguínea
	Frecuentes	Síndrome compartimental
	No conocida	Necrosis muscular, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea sanguínea ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares ⁵	No conocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Subjetivos y transitorios: Sensación de calor y/o parestesia en el lugar de aplicación, pirexia

1. Poco frecuentemente se han registrado casos de reacciones alérgicas a Melfalán como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente se han comunicado casos de paro cardíaco en asociación con estos eventos.
2. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de dosis en pacientes tratados con altas dosis de Melfalán por vía intravenosa

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuando se ha realizado un rescate de células madre hematopoyéticas. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por Melfalán a dosis elevadas. Para más detalles consultar la literatura.

3. Solo perfusión con melfalán tras la administración de perfusión regional en la extremidad.
4. Se ha observado un aumento temporal de urea en sangre en las primeras fases de terapia con melfalán en pacientes con mieloma con lesiones renales.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (ver secciones 4.2 y 4.4).

Nuevas interacciones

Vacunas con microorganismos vivos

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver sección 4.4).

Ácido nalidíxico

La administración de ácido nalidíxico junto con melfalán en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en la población pediátrica a causa de enterocolitis hemorrágica.

Busulfano

En pacientes pediátricos a los que se administró la pauta de tratamiento Busulfano-Melfalán, se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Ciclosporina

Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con rescate de células madre hematopoyéticas tratados previamente con altas dosis de melfalán por vía intravenosa y que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que no debe recomendar pautas de dosificación para indicaciones que no figuran en el registro sanitario, dado que la indicación de neuroblastoma avanzado de la infancia no figura en el mismo en Colombia, se recomienda que suprima la información de dosificación en esta indicación o que allegue el soporte clínico y realice el trámite correspondiente para la modificación de indicaciones.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recomienda que las contraindicaciones queden así:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Mielosupresión severa (leucocitos < 2.000 mm³, trombocitos < 50.000 / mm³).
- Melfalán no debe ser usado durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre
- Lactancia

La Sala recomienda adicionar en advertencias lo relacionado con trastornos hematológicos, recomendando la monitorización respectiva así:

- Como melfalán es un potente agente mielosupresor, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea. Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente. Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

La Sala recomienda adicionar en reacciones adversas en el apartado de neoplasias, en categoría “frecuentes”, la leucemia aguda.

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

Nueva dosificación

Melfalán es un fármaco citotóxico que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas con tales agentes.

Como Melfalán es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento debiendo retrasarse o ajustarse la administración del fármaco en caso necesario.

Eventos tromboembólicos

El tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona se asocia con un riesgo aumentado de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tromboembolismo venoso. Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Si el paciente presenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez que el paciente esté estabilizado bajo el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del episodio tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con melfalán.

Posología

Mieloma múltiple

Alkeran se ha utilizado de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos en dosis comprendidas entre 8 mg/m² de área de superficie corporal y 30 mg/m² de área de superficie corporal, administrado a intervalos de 2 a 6 semanas. Además, se ha incluido la administración de prednisona en varias pautas. Para más detalles consultar la literatura.

Cuando se utiliza como tratamiento único, la posología intravenosa característica es de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo, una vez cada cuatro semanas), siempre que haya tenido lugar una recuperación del recuento de sangre periférica durante ese periodo. Los tratamientos con dosis elevadas emplean, normalmente, dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el rescate de células madre hematopoyéticas se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal. En casos de alteración renal, la dosis se debe reducir en un cincuenta por ciento. A la vista de la mielosupresión grave inducida por altas dosis de Alkeran, el tratamiento se debe administrar sólo en centros especializados, con las instalaciones adecuadas y por médicos con experiencia.

La dosis intravenosa habitual es de 16 mg/m². Se debe considerar la reducción de la dosis de hasta 50% en pacientes con insuficiencia renal (BUN ≥ 10.71 mmol/L [30 mg/dL]). El medicamento se administra como una única infusión durante 15 a 20 minutos. Alkeran se administra a intervalos de 2 semanas por 4 dosis, luego, después una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





disponible sugiere que entre un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable al medicamento. La experiencia con Melfalán oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos, ya que la mejoría puede continuar lentamente durante muchos meses, y el beneficio máximo se puede perder si el tratamiento se abandona prematuramente. Debe considerarse el ajuste de la dosis en función del recuento de células sanguíneas en el nadir y el día de tratamiento.

Adenocarcinoma de ovario avanzado

Cuando se emplea como tratamiento único por vía intravenosa, a menudo se ha utilizado una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

En combinación con otros fármacos citotóxicos, se han empleado dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12-16 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma maligno

Se ha utilizado Alkeran en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Debe consultarse la literatura científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas.

Sarcoma de tejido blando

Se ha empleado Alkeran en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía.

También se ha administrado Alkeran con actinomicina D debiéndose consultar la literatura científica para ver con detalle los regímenes de dosificación.

Neuroblastoma avanzado en la infancia

Se han empleado dosis que incluyen 100 y 240 mg/m² de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto con rescate de células madre hematopoyéticas, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Administración parenteral

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Con la excepción de los casos en los que esté indicada una perfusión arterial regional, Alkeran Inyectable solo se utiliza por vía intravenosa.

Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se inyecte lentamente en una solución de perfusión que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no resulta adecuada, la solución de Alkeran Inyectable puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión.

Melfalán no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% p/v.

Una vez diluido en una solución de perfusión, Alkeran Inyectable presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Si Melfalán se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

Si se detecta turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Se debe tener cuidado para evitar la posible extravasación de Melfalán en los casos de un escaso acceso venoso y debe considerarse el utilizar una línea venosa central.

Se recomienda la administración a través de una vía venosa central si se administra una dosis elevada de Melfalán con o sin rescate de células madre hematopoyéticas.

Se debe consultar la literatura para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial.

Población Pediátrica

Alkeran a la dosis convencional, está indicado solo en raras ocasiones en la población pediátrica y no se pueden establecer unas pautas de dosificación.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Se han utilizado dosis altas de Melfalán, en asociación con el rescate de células madre hematopoyéticas, en neuroblastoma infantil y en esta situación se utilizan normas de dosificación basadas en el área de superficie corporal en esta situación.

Personas de edad avanzada

Aunque Melfalán se utiliza frecuentemente en personas de edad avanzada a la dosis convencional, no existe una información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.

La experiencia en el empleo de Melfalán en personas de edad avanzada es limitada. Por lo que se debe asegurar un estado orgánico y funcional correctos antes de utilizar Alkeran Inyectable en altas dosis en pacientes de edad avanzada. La farmacocinética de melfalán intravenoso no ha mostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal de melfalán. Los datos disponibles limitados no apoyan recomendaciones de ajuste de dosis específicas para pacientes ancianos que reciben melfalán intravenoso y sugieren que debe continuarse con la actual práctica de ajuste de dosis, basada en las condiciones generales del paciente de edad avanzada y en el grado de mielodepresión que se alcanza durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con alteración moderada-grave, la dosis inicial de Alkeran Inyectable debe reducirse en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo con la respuesta hematológica. Siempre se debe llevar a cabo una reducción del 50% cuando se administran dosis elevadas de Alkeran Inyectable a pacientes con la función renal alterada.

Se han utilizado con éxito dosis altas de Melfalán con un rescate de células madre hematopoyéticas, incluso en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal en fase terminal. Para más detalles, consultar la correspondiente literatura.

Forma de administración

Inyección /infusión

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





El aspecto del producto debe ser una solución transparente después de su reconstitución.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mielosupresión severa (leucocitos < 2.000 mm³, trombocitos < 50.000 / mm³).
- Melfalán no debe ser usado durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
- Lactancia

Nuevas precauciones o advertencias

Melfalán es un agente citotóxico activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Se han producido con poca frecuencia, reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia. El tratamiento es sintomático. La infusión debe ser terminada inmediatamente, seguido por la administración de expansores de volumen, agentes presores, corticosteroides o antihistamínicos a criterio del médico.

La solución de Alkeran Inyectable puede originar lesión tisular local si tiene lugar una extravasación y, en consecuencia, no se debe administrar por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución de Alkeran Inyectable se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado o a través de una línea venosa central.

A la vista de los riesgos implicados y en el nivel de cuidados requeridos, la administración de Alkeran Inyectable a dosis elevadas debe estar restringida a centros especializados, con Las instalaciones apropiadas, y realizarse únicamente por médicos experimentados.

En aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de Alkeran Inyectable, se debe considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos, la administración de productos sanguíneos si es necesario, y el mantenimiento de una

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración de Melfalán mediante hidratación y diuresis forzada.

Se debe asegurar que antes de utilizar Alkeran Inyectable en pacientes de edad avanzada, éstos se encuentran en un estado funcional y orgánico adecuado.

Trastornos hematológicos

Como melfalán es un potente agente mielosupresor, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea. Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente. Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

Control

Como Melfalán es una potente sustancia mielosupresora, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada deben ser observados muy de cerca, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma aquejados de lesión renal.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La eliminación de Melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, quienes también pueden presentar supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis, y estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

Carcinogenicidad (Segundos tumores malignos primarios)

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásico (SMD)

Se ha notificado que melfalán, al igual que otros agentes alquilantes produce leucemia en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada tras una terapia combinada de larga duración con radioterapia. Se han recibido informes de la aparición de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán en enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas al frío y cáncer de ovario.

La comparación entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, incluido melfalán, demostró una mayor incidencia de leucemia aguda.

Antes del inicio del tratamiento, debe sopesarse el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) frente al posible beneficio terapéutico, especialmente si se considera el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, puesto que se ha demostrado que estas combinaciones aumentan el riesgo leucemogénico. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, el médico debe examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar una detección temprana del cáncer e iniciar el tratamiento, si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de segundos tumores malignos primarios (SPM, por sus siglas en inglés). En particular, el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona se ha asociado con un riesgo aumentado de segundos tumores malignos primarios sólidos en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple diagnosticado recientemente.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), el primer indicio y las modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgos ambientales (por ejemplo, tabaquismo) se deberán evaluar antes de la administración de melfalán.

Contracepción

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, píldoras de progesterona con efecto inhibitor de la ovulación tales como desogestrel, método de barrera, etc). El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Este medicamento contiene 2 mmol (46 mg) de sodio por vial, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene 5 % de etanol que se corresponde a 0,4 mg por vial. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

Para este producto no existe documentación clínica actualizada que pueda ser utilizada para determinar la frecuencia de efectos adversos. Los efectos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se ha administrado en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<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).

Sistema De Organos	Frecuencia	Efectos Secundarios
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia.
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad ¹ (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes de muertes)
Trastornos gastrointestinales ²	Muy frecuentes	A altas dosis: Náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis
	Raras	Estomatitis a dosis normales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia. Enfermedad veno-oclusiva tras tratamiento con altas dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia a dosis normales
	Raras	Erupción maculopapular y prurito (Ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ³	Muy frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatinafosfoquinasa sanguínea
	Frecuentes	Síndrome compartimental
	No conocida	Necrosis muscular, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea sanguínea ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares ⁵	No conocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Subjetivos y transitorios: Sensación de calor y/o parestesia en el lugar de aplicación, pirexia

1. Poco frecuentemente se han registrado casos de reacciones alérgicas a Melfalán como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente se han comunicado casos de paro cardiaco en asociación con estos eventos.
2. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de dosis en pacientes tratados con altas dosis de Melfalán por vía intravenosa cuando se ha realizado un rescate de células madre hematopoyéticas. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por Melfalán a dosis elevadas. Para más detalles consultar la literatura.
 3. Solo perfusión con melfalán tras la administración de perfusión regional en la extremidad.
 4. Se ha observado un aumento temporal de urea en sangre en las primeras fases de terapia con melfalán en pacientes con mieloma con lesiones renales.
 5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Vacunas con microorganismos vivos

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos.

Ácido nalidíxico

La administración de ácido nalidíxico junto con melfalán en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en la población pediátrica a causa de enterocolitis hemorrágica.

Busulfano

En pacientes pediátricos a los que se administró la pauta de tratamiento Busulfano-Melfalán, se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Ciclosporina

Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con rescate de células madre hematopoyéticas tratados previamente con altas dosis de melfalan por vía intravenosa y que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.

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

3.1.9.2 ROSUVASTATINA 20 MG TABLETAS ROSUVASTATINA 10 MG TABLETAS

Expediente : 20016430 / 20016428

Radicado : 20211193283 / 20211193282

Fecha : 23/09/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica equivalente a rosuvastatina 20mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria (tipo iia), incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib), como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: está indicado para reducir el colesterol total c-lDl y la apo b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.

Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión c-hdl bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, infarto del miocardio, angina inestable, o revascularización arterial).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ROSUVASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG & 40MG_PIL_L
Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_ROSUVASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG_PI_L Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner) Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Nuevas precauciones y advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5xLSN$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5xLSN$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

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

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens- Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia				Edema

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

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Disfunción sexual.

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

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

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina $>10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

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

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces). Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces	
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces	
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces	
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑	
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces	
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑	
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑	
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑	
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces	
Gembfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces	
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces	
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces	
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces	
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**	
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**	
Disminución en el AUC de la rosuvastatina			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%	
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%	

* Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.
El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".
**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa
AUC = área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día;

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

**Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner)
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica**

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- **En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.**
- **En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.**

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5- 7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rhabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrótico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

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

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens- Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				Edema

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

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente,

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Disfunción sexual.

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

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

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina cinasa >10xLSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

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

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

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

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces	
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces	
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces	
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑	
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces	
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑	
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑	
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑	
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces	
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces	
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces	
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces	
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces	
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**	
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**	
Disminución en el AUC de la rosuvastatina			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%	
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%	
* Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".			
** Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa			
AUC = área bajo la curva			

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabiomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

La Sala recomienda a los interesados titulares de los registros sanitarios de productos que contengan Rosuvastatina tener en cuenta lo conceptuado en el Acta 16 de 2021 numeral 3.1.9.2

“...La Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

Por lo anterior, la Sala recomienda que para los productos que contienen rosuvastatina la indicación que dice *“Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión c-HDL bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos*

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, infarto del miocardio, angina inestable, o revascularización arterial)”, se modifique para quedar así:

“Pacientes adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, con base en la presencia de múltiples marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión, c-HDL bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo”.

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

3.1.9.3 ROSUVASTATINA 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20130837
Radicado : 20211193239
Fecha : 23/09/2021
Interesado : SANOFI-ADVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 41,600 mg equivalente a rosuvastatina base 40mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

En pacientes adultos con hipercolesterolemia: - hipercolesterolemia primaria (tipo iia, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo iib) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. - hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados. - prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de pcr de alta sensibilidad (pcr-hs), edad, hipertensión, hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, rosuvastatina está indicada para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





cerebrovascular, im, angina inestable, o revascularización arterial). En niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad: rosuvastatina está indicada para reducir el colesterol total, c-ldl y la apo b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (hefh).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasa, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de la creatinina < 60 ml/min). En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ROSUFASTATINA_TAB REC_10MG & 20MG & 40MG_PIL_L
Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021 allegada mediante radicado No. 20211193239
- Información para prescribir versión CO_ROSUFASTATINA_TAB REC_40MG_PI_L
Fecha de revisión: 17 de septiembre del 2021 allegada mediante radicado No. 20211193239

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner) Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Los comprimidos de 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 2.3).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son \leq 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrótico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

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

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK $>10x$ LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuent s	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopeni a		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilida d, incluyendo		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





			angioedema		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento o Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Astenia</i>				<i>Edema</i>
--	----------------	--	--	--	--------------

⁴La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

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

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Disfunción sexual.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

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

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina cinasa $>10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

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

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

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

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces			
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*	AUC de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".		

ACTA NO. 03 DE 2022 SEM

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



****Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa
AUC = área bajo la curva**

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Tratamiento de la hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 3.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 2.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 2.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención de Eventos Cardiovasculares

En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 3.1).

Población pediátrica

Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas.

Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estadio <II-V de Tanner)

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 2.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina.

Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los comprimidos de 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica.

Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad.

Uso en ancianos

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 2.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de Rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 2.3 y 3.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 3.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 2.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 2.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 2.3, 2.4 y 3.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 3.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina.

Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 2.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 2.3).

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 2.4 y 2.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina (ver sección 2.5).

Nuevas contraindicaciones

Rosuvastatina está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 1).
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 2.5).
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

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

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos.

Nuevas precauciones o advertencias

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 2.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 2.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a Rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 2.2, 2.5 y 3.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son \leq 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico incluido

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 2.5 y 2.8).

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Efectos hepáticos

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 2.2, 2.3 y 3.2).

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Rosuvastatina (ver las secciones 2.2 y 2.5).

Intolerancia a Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por <unidad de dosis><unidad de volumen>; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 2.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 3.1). 8 de 22

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 2.8).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han informado reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) en asociación con el tratamiento de rosuvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Nuevas reacciones adversas

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>			Trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			angioedema		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento o Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Astenia</i>				<i>Edema</i>
--	----------------	--	--	--	--------------

⁴La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

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

Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $<1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 2.4).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disfunción sexual.

Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 2.4).

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

Población pediátrica: En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina cinasa $>10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 2.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 2.3). La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de Rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 2.2, 2.4 y 2.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 2.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver las secciones 2.3 y 2.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de Rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 2.4).

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

Ticagrelor: Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis.

Clopidogrel: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (Cmáx) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sobre la C_{máx} después de la administración repetida de una dosis de 75 mg dosis de clopidogrel.

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

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar Rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de Rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Rosuvastatina es mayor de 20 mg.

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

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg dosis única	↑ 7,39-veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2-veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75mg OD, 7 días	40mg, dosis única	↑ 2 veces, ↑ 1-4 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".		

ACTA NO. 03 DE 2022 SEM

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



La salud
es de todos

Minsalud

****Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa
AUC = área bajo la curva**

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

La Sala recomienda a los interesados titulares de los registros sanitarios de productos que contengan Rosuvastatina tener en cuenta lo conceptuado en el Acta 16 de 2021 numeral 3.1.9.2

“...La Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Por lo anterior, la Sala recomienda que para los productos que contienen rosuvastatina la indicación que dice ***“Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión c-HDL bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, infarto del miocardio, angina inestable, o revascularización arterial)”***, se modifique para quedar así:

“Pacientes adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, con base en la presencia de múltiples marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión, c-HDL bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo”.

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

**3.1.9.4 PREGABALINA 150MG CAPSULAS
PREGABALINA CAPSULAS 300 MG
PREGABALINA 75 MG CAPSULAS**

Expediente : 20063794 / 20063792 / 20063796
Radicado : 20211197250 / 20211197253 / 20211197248
Fecha : 28/09/2021
Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

- Cada capsula dura contiene pregabalina 150mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 300mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 75mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

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
 - Información para prescribir versión CO_PREGABALIN_CAP_75_150_300 mg_PI_L
- Fecha de revisión: 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

El rango de dosificación es 150 a 600 mg al día administrados en dos o en tres dosis divididas.

Uso en pacientes con afección hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática.

Uso en niños adolescentes (12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y en adolescentes.

Uso en adultos mayores (de más de 65 años de edad)

Los pacientes adultos mayores quizá requieran reducción de la dosis de pregabalina a causa de disminución del funcionamiento renal.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Nuevas precauciones o advertencias

Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia y riesgo de suicidio. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el período posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes.

Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía

Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Depresión respiratoria

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los ancianos pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 2).

Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución al prescribir pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (razón de probabilidades ajustada [ORa], 1,68 [IC del 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, ORa 2,51 [95% % CI 1,24 - 5,06]).

Nuevas reacciones adversas

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ y $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como "Frecuencia no conocida" y en cursiva.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológicos	
Frecuencia no conocida	<i>Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, insomnio
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, estado de ánimo depresivo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	<i>Agresión</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia, sedación
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafia
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, dolor de cabeza, malestar general</i>
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopia
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, epifora
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visión alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de la visión, queratitis</i>
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Pocos frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión
Raras	Frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	<i>Edema pulmonar, depresión respiratoria</i>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágica, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Frecuencia no conocida	<i>Lengua hinchada, diarrea, náuseas</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular
Raras	Sudor frío, urticaria
Frecuencia no conocida	<i>Síndrome de Stevens Johnson, prurito</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Espasmo cervical, nuchalgia, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Frecuencia no conocida	<i>Retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anormalidad, escalofríos
Raras	Edema generalizado, piroxia
Frecuencia no conocida	<i>Edema facial</i>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento del aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Estudios controlados en fibromialgia

Reacciones adversas que motivaron la discontinuación

En estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, el 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150–600 mg/día) y 10% de los pacientes con placebo, discontinuaron el estudio prematuramente debido a las reacciones adversas. En el grupo tratado con pregabalina, las reacciones adversas más comunes que motivaron la discontinuación fueron: mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes con placebo discontinuaron el estudio debido a mareos y somnolencia. Otras razones que motivaron la discontinuación de los estudios, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el de placebo, fueron: fatiga, cefaleas, trastorno del equilibrio y aumento de peso.

Cada una de estas reacciones adversas llevó a discontinuar el estudio en aproximadamente el 1% de los pacientes.

En estudios clínicos controlados de Pregabalina en fibromialgia, 106 pacientes fueron de 65 años de edad o mayores. A pesar de que el perfil de reacciones adversas fue similar en los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblores, estado de confusión, coordinación anormal y letargia.

Nuevas interacciones

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes que toman pregabalina y opiodes y/o otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que el interesado mantenga en el apartado de posología la información referida a los pacientes con alteración de la función renal.

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

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia y riesgo de suicidio. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el período posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes.

Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía

Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Depresión respiratoria

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los ancianos pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 2).

Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución al prescribir pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC.

En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opiáceo tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (razón de probabilidades ajustada [ORa], 1,68 [IC del 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [IC del 95%,

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, ORa 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

Nuevas reacciones adversas

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 y <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como “Frecuencia no conocida” y en cursiva.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológicos	
Frecuencia no conocida	<i>Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, insomnio
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, estado de ánimo depresivo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	<i>Agresión</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia, sedación
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafia
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, dolor de cabeza, malestar general</i>
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopia
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, epifora
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visión alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de la visión, queratitis</i>
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Pocos frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión
Raras	Frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	<i>Edema pulmonar, depresión respiratoria</i>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágica, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Frecuencia no conocida	<i>Lengua hinchada, diarrea, náuseas</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular
Raras	Sudor frío, urticaria
Frecuencia no conocida	<i>Síndrome de Stevens Johnson, prurito</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Espasmo cervical, nuchalgia, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Frecuencia no conocida	<i>Retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anormalidad, escalofríos
Raras	Edema generalizado, piroxia
Frecuencia no conocida	<i>Edema facial</i>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento del aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Estudios controlados en fibromialgia

Reacciones adversas que motivaron la discontinuación

En estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, el 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150–600 mg/día) y 10% de los pacientes con placebo, discontinuaron el estudio prematuramente debido a las reacciones adversas. En el grupo tratado con pregabalina, las reacciones adversas más comunes que motivaron la discontinuación fueron: mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes con placebo discontinuaron el estudio debido a mareos y somnolencia. Otras razones que motivaron la discontinuación de los estudios, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el de placebo, fueron: fatiga, cefaleas, trastorno del equilibrio y aumento de peso.

Cada una de estas reacciones adversas llevó a discontinuar el estudio en aproximadamente el 1% de los pacientes.

En estudios clínicos controlados de Pregabalina en fibromialgia, 106 pacientes fueron de 65 años de edad o mayores. A pesar de que el perfil de reacciones adversas fue similar en los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblores, estado de confusión, coordinación anormal y letargia.

Nuevas interacciones

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En la experiencia post- comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes que toman pregabalina y opiodes y/o otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos.

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

3.1.9.5 AZITROMICINA TABLETAS RECUBIERTAS X 500 MG

Expediente : 11700
Radicado : 20211197909
Fecha : 29/09/2021
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene azitromicina dihidrato equivalente a azitromicina anhidra 500mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis,

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la azitromicina, adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, no se administre durante el embarazo o cuando se supone su existencia, ni durante la lactancia, solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos".
Advertencias: prolongación del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG__PI Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
<ul style="list-style-type: none"> • Sinusitis bacteriana aguda • Faringoamigdalitis • Otitis media aguda • Bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos 	<p>Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.</p>	<p>Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cerviciti 	<p>Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).</p>	<p>No procede</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Chancroide 	<p>Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis</p>	<p>No procede</p>

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Azitromicina

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 500 mg comprimidos

Este medicamento debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua y se pueden tomar con o sin comida.

Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colecto mía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Miastenia gravis

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina: Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina comprimidos contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





			gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnia,encia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)</i>
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			<i>Sordera, trastorno del oído, vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acufenos</i>
Trastornos cardíacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



					<i>taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemá</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

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



				tica generaliza da aguda (PEGA)	
Trastornos musculoesqu eléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploracione s complement arias		Recuento disminuid o de linfocitos, recuento elevado de eosinófilo s, bicarbona to disminuid o en sangre, basófilos elevados, monocito s elevados, neutrófilo s elevados	Aspartato aminotransfer asa, alanina aminotransfer asa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubine mia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación postintervención		

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

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rhabdomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7^o no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
<ul style="list-style-type: none">• Sinusitis bacteriana aguda• Faringoamigdalitis• Otitis media aguda• Bronquitis crónica• Neumonía adquirida en la comunidad• Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
<ul style="list-style-type: none">• Uretritis (gonocócica y no gonocócica)• Cerviciti	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
<ul style="list-style-type: none">• Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear Azitromicina

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10- 80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 500 mg comprimidos

Este medicamento debe administrarse como una dosis diaria única. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua y se pueden tomar con o sin comida.

Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos.

Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confirmando un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



- antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
 - con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina comprimidos contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnia,encia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)</i>
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			<i>Sordera, trastorno del oído, vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acufenos</i>
Trastornos cardíacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



					<i>taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemá</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

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



				tica generaliza da aguda (PEGA)	
Trastornos musculoesqu eléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploracione s complement arias		Recuento disminuid o de linfocitos, recuento elevado de eosinófilo s, bicarbona to disminuid o en sangre, basófilos elevados, monocito s elevados, neutrófilo s elevados	Aspartato aminotransfer asa, alanina aminotransfer asa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubine mia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

			plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación postintervención		

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

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabdomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la Cmax (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2)

con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021 y la información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_TAB_500MG__PI Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021.

3.1.9.6 AZITROMICINA POLVO PARA SUSPENSION 200 MG/ 5ML

Expediente : 11701

Radicado : 20211197922

Fecha : 29/09/2021

Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada 100 g de polvo para reconstituir a 100 ml de suspensión contiene azitromicina dihidrato equivalente a azitromicina*(*puede variar de acuerdo a la potencia del activo) 4.00000 g.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones

Infecciones del tracto respiratorio inferior, producidas por gérmenes sensibles a la azitromicina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a azitromicina. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos, prolongación del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PI Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
<ul style="list-style-type: none">• Sinusitis bacteriana aguda• Faringoamigdalitis• Otitis media aguda• Bronquitis crónica• Neumonía adquirida en la comunidad• Infecciones de la piel y tejidos blandos	Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.	Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis
<ul style="list-style-type: none">• Uretritis (gonocócica y no gonocócica)• Cerviciti	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).	No procede
<ul style="list-style-type: none">• Chancroide	Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis	No procede

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral.

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos. Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco

Reconstituir antes de usar. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración. Tras la reconstitución se produce una suspensión de color casi blanco con olor a cereza/plátano y vainilla. Este medicamento puede tomarse con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la azitromicina eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de *C. difficile*.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colecto m^ía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida), antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina: Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene sacarosa, glucosa y etanol.

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

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,012% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 0,59 mg/ 5 ml de suspensión oral.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)</i>
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			<i>Sordera, trastorno del oído, vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos</i>
Trastornos cardiacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo taquicardia</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					<i>ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



				<i>sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</i>	
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados,	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		neutrófilos elevados	plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación post intervención		

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

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque

las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónico. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabdomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la C_{max} (18%) de la azitromicina.

Indinavir

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7^o no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología

La dosis y duración del tratamiento se establece en función de la edad, peso, la gravedad de la infección y del lugar de la infección, y de la sensibilidad del microorganismo.

La dosis y duración del tratamiento se detalla a continuación. Existen otras presentaciones disponibles para los distintos regímenes posológicos.

Adultos y población pediátrica con peso superior a 45 kg

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Régimen posológico 1**	Régimen posológico 2**
<ul style="list-style-type: none"> • Sinusitis bacteriana aguda • Faringoamigdalitis • Otitis media aguda • Bronquitis crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos 	<p>Duración del tratamiento: 3 días. Administrar 500 mg al día en una única dosis.</p>	<p>Duración del tratamiento: 5 días. Día 1: administrar 500 mg al día en una única dosis Día 2-5: administrar 250 mg al día en una única dosis</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Uretritis (gonocócica y no gonocócica) • Cerviciti 	<p>Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis sola. En caso de infección por N. gonorrea, administrar la misma dosis en combinación con ceftriaxona (250 mg).</p>	<p>No procede</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Chancroide 	<p>Duración del tratamiento: 1 día. Administrar 1.000 mg al día en una única dosis</p>	<p>No procede</p>

*Sinusitis, el tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

** El tamaño de frasco para administrar la dosificación en adultos es de 37,5 ml.

En caso de que se sospeche infección por Neisseria gonorrea, la dosis recomendada es 1.000 mg en combinación con ceftriaxona (250 mg)

Población pediátrica con peso inferior a 45 kg de peso

Se recomienda emplear azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral.

La dosis total recomendada en la población pediátrica de niños mayores de 1 año es de 30 mg / kg, administrados en una sola toma diaria de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos.

Como alternativa, la misma dosis puede ser administrada durante un periodo de 5 días, administrando una dosis única de 10 mg/kg el primer día, para continuar con una dosis única de 5 mg/kg/día durante los cuatro días restantes.

Faringitis estreptocócica, en niños mayores de 2 años, 10 mg/kg ó 20 mg/kg durante 3 días, en la que no se debe exceder de la dosis máxima diaria de 500 mg.

La pauta posológica en función del peso sería la siguiente:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso (kg)	Régimen posológico 1	Régimen posológico 2	Tamaño del frasco (ml)
< 15*	Administrar 10 mg/kg mg al día en una única dosis.	<i>Día 1:</i> administrar 10 mg/kg en una única dosis <i>Día 2-5:</i> administrar 5 mg/kg en una única dosis	15 ml
15-25	200 mg (5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 100 mg (2,5ml) en una única dosis	15 ml
26-35	300 mg (7,5ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 300 mg (7,5ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 175 mg (3,75ml), en una única dosis	30 ml
36-45	400 mg (10 ml) en una única dosis	<i>Día 1:</i> 400 mg (10 ml), en una única dosis <i>Día 2-5:</i> 200 mg (5ml), en una única dosis	30 ml
>45	La misma dosis que para los adultos	La misma dosis que para los adultos	37,5 ml

*La dosis en niños con peso inferior a 15 kg debe medirse lo más exactamente posible.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada puede administrarse la misma dosis que en el caso de los adultos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser pacientes arritmogénicos por lo que se recomienda una especial precaución debido al riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular 10-80 ml/min) no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A o B), no es necesario un reajuste posológico (ver sección 2.4).

Forma de administración

Vía oral.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco

Reconstituir antes de usar. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración. Tras la reconstitución se produce una suspensión de color casi blanco con olor a cereza/plátano y vainilla. Este medicamento puede tomarse con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la azitromicina eritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o ketólido o a alguno de los excipientes. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, embarazo solo si no son útiles otras alternativas de antibióticos. Prolongación del Intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones alérgicas

Al igual que con eritromicina y otros macrólidos, raramente se han comunicado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia (excepcionalmente mortales), reacciones dermatológicas como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Si ocurre una reacción alérgica, debe discontinuarse el tratamiento con azitromicina y debe instaurarse una terapia apropiada. Los médicos deben ser conscientes de la posible reaparición de los síntomas de alergia, una vez que se haya discontinuado la terapia frente a los síntomas de la misma.

Hepatotoxicidad

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida (ver sección 2.8.). Algunos pacientes puede que hayan tenido una enfermedad hepática preexistente o que hayan tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Debe realizarse inmediatamente un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática. La administración de azitromicina debe interrumpirse en caso de que aparezca disfunción hepática o signos y síntomas de disfunción hepática.

Derivados ergotamínicos

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, debido a la posibilidad teórica de desarrollo de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina, por lo que azitromicina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Durante el tratamiento con macrólidos incluyendo azitromicina, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 2.8). Por tanto, puesto que las siguientes situaciones pueden provocar un aumento del riesgo de arritmia ventricular (incluyendo torsade de pointes), que puede provocar una parada cardíaca, azitromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades proarrítmicas preexistentes (especialmente mujeres y pacientes de edad avanzada), tales como pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos de clase IA (quinidina y procainamida) y clase III (dofetilida, amiodarona y sotalol), cisaprida, terfenadina, agentes antipsicóticos (como pimozida),

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **antidepresivos (como citalopram) y antiinfecciosos (fluoroquinolonas como moxifloxacino o levofloxacino y cloroquina).**
- **con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.**
- **con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.**

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina (ver sección 2.8).

Se deben considerar las siguientes recomendaciones antes de prescribir azitromicina:

Las presentaciones en comprimidos recubiertos con película y las cápsulas duras de azitromicina no son adecuados para el tratamiento de infecciones graves donde se necesite rápidamente una elevada concentración de antibiótico en sangre.

En zonas con elevada resistencia a eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del patrón de sensibilidad a azitromicina y otros macrólidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azitromicina para la prevención o tratamiento de infección por el Complejo Mycobacterium avium (MAC) en niños.

Se ha notificado estenosis pilórica hipertrófica infantil tras el uso de azitromicina en neonatos (tratamiento hasta 42 días de vida). Se debe informar a los padres y cuidadores para que contacten con su médico si aparece vómito o irritabilidad con la alimentación.

Azitromicina 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral en frasco contiene sacarosa, glucosa y etanol.

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

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene 0,012% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 0,59 mg/ 5 ml de suspensión oral.

Nuevas reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo al sistema de clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con azitromicina basadas en las notificaciones de los ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, <i>infección vaginal</i> , neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio,		Colitis pseudomembranosa (ver sección 2.4)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			rinitis candidiasis oral,		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia hemolítica</i>
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema, hipersensibilidad		<i>Reacción anafiláctica (ver sección 2.4)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<i>Anorexia</i>		
Trastornos psiquiátricos			<i>Nerviosismo, insomnio</i>	<i>Agitación</i>	<i>Agresividad, Ansiedad, delirio, alucinación</i>
Trastornos del sistema nervioso		<i>Cefalea</i>	<i>Mareo, somnia, disgeusia, parestesia</i>		<i>Síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (ver sección 2.4)</i>
Trastornos oculares			Alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			<i>Sordera, trastorno del oído, vértigo</i>		<i>Alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos</i>
Trastornos cardiacos			<i>Palpitaciones</i>		<i>Torsade de pointes (ver sección 2.4), arritmia (ver sección 2.4), incluyendo taquicardia</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



					<i>ventricular, prolongación del intervalo QT en el ECG (ver sección 2.4)</i>
Trastornos vasculares			Sofocos		<i>Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	<i>Diarrea</i>	<i>Vómitos, dolor abdominal, náuseas</i>	<i>Estreñimiento disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar</i>		<i>Pancreatitis, cambio de color de la lengua</i>
Trastornos hepatobiliares				<i>Función hepática anormal, ictericia colestática</i>	<i>Insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal) (ver sección 2.4), hepatitis fulminante, necrosis hepática.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis</i>	<i>Reacciones de fotosensibilidad, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas</i>	<i>Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme</i>

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



				<i>sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)</i>	
Trastornos musculoesqueléticos			Osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello		<i>Artralgia</i>
Trastornos renales y urinarios			Disuria, dolor renal		<i>Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Metrorragia, trastorno testicular		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción			<i>Edema, astenia, malestar general, fatiga, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico</i>		
Exploraciones complementarias		Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre, basófilos elevados, monocitos elevados,	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina elevadas en sangre, hiperbilirubinemia, potasio anormal en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, cloruro elevado, glucosa elevada,		

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		neutrófilos elevados	plaquetas aumentadas, hematocrito disminuido, bicarbonato elevado, sodio anormal		
Lesiones traumáticas e intoxicaciones			Complicación post intervención		

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

Antiácidos

En un estudio farmacocinético para valorar los efectos de la administración simultánea de antiácidos y azitromicina, no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad global, aunque las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron aproximadamente un 25%. Los pacientes en tratamiento con azitromicina por vía oral y antiácidos no deben tomar dichos medicamentos simultáneamente

Cetirizina

En voluntarios sanos, la coadministración de un régimen de 5 días de azitromicina con cetirizina 20 mg durante el equilibrio estacionario, no produjo ninguna interacción farmacocinética ni se observaron cambios significativos en el intervalo QT.

Didanosina

La administración conjunta de dosis diarias de 1200 mg/día de azitromicina y 400 mg/día de didanosina en 6 sujetos VIH positivos, no pareció afectar la farmacocinética en el estado de equilibrio estacionario de didanosina comparada con un placebo.

Digoxina y colchicina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha notificado que la administración concomitante de antibióticos macrólidos, incluyendo azitromicina, con sustratos de la glicoproteína P, tales como la digoxina y la colchicina, da lugar a un aumento de los niveles séricos del sustrato de la glicoproteína P. Por lo tanto, si se administran concomitantemente azitromicina y los sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina y colchicina, se debe considerar la posibilidad de que aumenten las concentraciones séricas del sustrato. Es necesaria la vigilancia clínica, y posiblemente de los niveles séricos de digoxina y colchicina, durante el tratamiento con azitromicina y tras su interrupción.

Zidovudina

Dosis únicas de 1000 mg y dosis múltiples de 1200 mg o 600 mg de azitromicina tuvieron un ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina o de su metabolito glucurónido. Sin embargo, la administración de azitromicina aumentó las concentraciones de zidovudina fosforilada, el metabolito clínicamente activo, en células mononucleares de sangre periférica. No está clara la significación clínica de este hallazgo, aunque puede ser beneficioso para el paciente.

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Azitromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver sección 2.4).

Derivados ergotamínicos

Existe una posibilidad teórica de interacción entre azitromicina y los derivados ergotamínicos (ver sección 2.4) por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Citocromo P450

Azitromicina no interacciona de manera significativa con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. No parece que haya interacciones farmacocinéticas como las observadas para la eritromicina y otros macrólidos. Tanto la inactivación como la inducción del citocromo P450 hepático, vía complejo citocromo-metabolito no ocurren con azitromicina.

Se han realizado estudios farmacocinéticos entre azitromicina y los siguientes medicamentos que sufren un significativo metabolismo mediado por el citocromo P450.

Atorvastatina

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (basado en un ensayo de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inhibición de la HMGCoA reductasa). Sin embargo, se han notificados casos postcomercialización de rabiomiolisis en pacientes que reciben azitromicina con estatinas.

Carbamazepina

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, no se detectaron efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de carbamazepina ni de su metabolito activo, en pacientes que recibieron azitromicina de forma concomitante.

Cimetidina

En un estudio farmacocinético realizado para valorar los efectos de una dosis única de cimetidina (administrada 2 horas antes) sobre la farmacocinética de azitromicina, no se observaron alteraciones de ésta última. Por lo tanto, este medicamento puede administrarse concomitantemente con azitromicina.

Anticoagulantes orales tipo cumarínicos

En un estudio farmacocinético de interacción, azitromicina no alteró el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina, administrada a voluntarios sanos. Tras su comercialización se han comunicado casos de potenciación del efecto anticoagulante posteriores a la administración concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínico. Por ello, aunque no se ha establecido una relación causal de esta potenciación, se recomienda controlar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se utilice azitromicina en pacientes tratados con anticoagulantes orales tipo cumarínico.

Ciclosporina

En un estudio farmacocinético con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 500 mg/día de azitromicina, durante 3 días, y posteriormente, se les administró una única dosis oral de 10 mg/kg de ciclosporina, se observó una elevación significativa de la C_{max} y el AUC₀₋₅ de la ciclosporina. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre simultáneamente dichos fármacos. Si la administración conjunta es necesaria, deben controlarse los niveles plasmáticos de ciclosporina y ajustar la dosis convenientemente.

Efavirenz

La administración conjunta de una dosis única de 600 mg de azitromicina y 400 mg diarios de efavirenz durante 7 días no produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Fluconazol

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no alteró la farmacocinética de una dosis única de 800 mg de fluconazol. La exposición total y la semivida de azitromicina no se alteraron por la coadministración de fluconazol, sin embargo, se observó un descenso clínicamente insignificante en la Cmax (18%) de la azitromicina.

Indinavir

La administración conjunta de una dosis única de 1200 mg de azitromicina no tuvo un efecto significativo, desde el punto de vista estadístico, sobre la farmacocinética de 800 mg de indinavir administrado 3 veces al día durante 5 días.

Metilprednisolona

En un estudio farmacocinético de interacción realizado en voluntarios sanos, azitromicina no produjo efectos significativos sobre la farmacocinética de metilprednisolona.

Midazolam

En voluntarios sanos, la administración conjunta de 500 mg/día, durante 3 días, de azitromicina, no causó cambios clínicamente significativos ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de una dosis única de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La administración de 1200 mg de azitromicina durante el equilibrio estacionario de nelfinavir (750 mg tres veces al día) produjo un aumento de la concentración de azitromicina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren conjuntamente. No se observó la aparición de efectos secundarios clínicamente significativos.

Rifabutina

La administración conjunta de azitromicina y rifabutina no afecta a las concentraciones séricas de estos medicamentos.

Se observó neutropenia en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con azitromicina y rifabutina. Aunque la neutropenia se ha asociado con el uso de rifabutina, no se ha establecido la relación causal con su combinación con azitromicina (ver sección 2.8).

Sildenafil

En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en el AUC y Cmax del sildenafil o de su principal metabolito circulante.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terfenadina

En estudios farmacocinéticos no se han encontrado evidencias de interacción entre azitromicina y terfenadina. Excepcionalmente se han comunicado casos en que la posibilidad de dicha interacción no puede excluirse completamente; sin embargo, no existen evidencias específicas de que dicha interacción haya ocurrido.

Teofilina

En estudios en voluntarios sanos no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre azitromicina y teofilina cuando se administraron de forma concomitante.

Triazolam

En 14 voluntarios sanos, la administración de azitromicina 500 mg (Día 1) y 250 mg (Día 2) con 0,125 mg de triazolam (Día 2), no tuvo ningún efecto significativo en ninguna de las variables farmacocinéticas de triazolam, en comparación con triazolam y placebo.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La administración conjunta de trimetoprima-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 días junto con 1200 mg de azitromicina en el día 7º no produjo efectos significativos sobre las concentraciones máximas, exposición total o eliminación urinaria ni de trimetoprim ni de sulfametoxazol. Las concentraciones séricas de azitromicina fueron similares a las observadas en otros estudios.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PIL Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021 y la información para prescribir versión CO_AZITROMICINA_PPS_200MG-5ML_PI Fecha de revisión 21 de septiembre del 2021

3.1.9.14 LOPERAMIDA CLORHIDRATO 2MG

Expediente : 20046526
Radicado : 20211198054
Fecha : 29/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene loperamida clorhidrato 2.00000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones

Antidiarreico

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, pacientes en quienes debe evitarse la inhibición del peristaltismo intestinal, no debe usarse en niños menores de 12 años y ancianos."este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_LOPERAMIDA HCL_TAB_REC_2MG_PIL_Fecha de revisión 22 de septiembre del 2021
- Información para prescribir versión CO_LOPERAMIDA HCL_TAB_REC_2MG_PI_Fecha de revisión 22 de septiembre del 2021

Nueva dosificación

Posología

Dos comprimidos como dosis de ataque seguidas de un comprimido después de cada descarga hasta un máximo de 8 comprimidos al día.

Interrumpa el tratamiento si no se producen más movimientos intestinales durante 24 horas. Atención: no usar por más de 2 días. De hecho, durante los episodios repentinos de diarrea aguda, Loperamida puede generalmente detener los síntomas en 48 horas.

Población pediátrica

El producto está contraindicado para niños menores de 12 años.

Modo de administración

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

deglutir el comprimido con un poco de agua. No la mastique.

Use este medicamento solo según las recomendaciones. No exceda las dosis recomendadas o la duración del tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver párrafo 2.6 “embarazo y lactancia”).

No usar en niños menores de 12 años.

Además, Loperamida no debe ser usado en los siguientes casos:

- Presencia de sangre en las heces y fiebre alta;
- Inflamación del tracto inferior del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa o colitis pseudomembranosa luego de terapia antibiótica);
- Estreñimiento o timpanismo abdominal (presencia de aire en el estómago);
- En todos los casos donde se requiera evitar una inhibición de la motilidad intestinal. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Nuevas precauciones y advertencias

Durante la diarrea puede darse una pérdida de líquidos y electrolitos que puede requerir una adecuada rehidratación.

Los pacientes enfermos de colitis ulcerosa deben usar el medicamento con prudencia e interrumpir el tratamiento en caso de aparición de distensión abdominal.

Consulte a su médico si la sintomatología no se resuelve o no presenta evidentes mejorías luego de 2 días.

Suspenda el uso del fármaco en caso de aparición de estreñimiento.

En casos de sobredosis, han sido evidenciados episodios cardiacos que incluyen la prolongación del QT y el del complejo QRS, torsade de pointes.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Algunos casos han tenido resultados fatales (ver párrafo 2.9). La sobredosis puede manifestar la presencia del síndrome de Brugada. Es oportuno que los pacientes no superen las dosis recomendadas y/o no extiendan la duración recomendada de la terapia.

Los pacientes hepatopáticos deben tomar el fármaco bajo supervisión médica dado que el fármaco es inactivado por el hígado. La loperamida debe ser usada prudentemente en las personas jóvenes a causa de la gran variabilidad de la respuesta, en particular, los niños pueden manifestar más fácilmente una deshidratación que hace aún más variable la respuesta del fármaco.

Los pacientes que hayan seguido tratamientos con antibióticos en las semanas anteriores deben consultar a su médico antes de empezar el tratamiento con antidiarréicos.

Se han notificado casos de abuso y uso indebido de Loperamida, utilizado como sustituto de los opioides, en personas dependientes de opioides (ver sección 2.9).

Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas / sustancias o cuando se usan en combinación con otras drogas con potencial de abuso.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes

Loperamida contiene lactosa: los pacientes afectados por raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, por déficit de lactasa Lapp o de baja absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Se puede observar pancreatitis aguda en pacientes que reciben loperamida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el medicamento; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de colecistectomía o pancreatitis.

Nuevas reacciones adversas

Si Loperamida es suministrado correctamente los efectos secundarios son pocos y de modesto alcance.

Pueden manifestarse los siguientes efectos:

- estreñimiento y timpanismo abdominal y/o distensión abdominal. En casos excepcionales y en los cuales el producto no sea usado correctamente, estos últimos efectos pueden asociarse a oclusión intestinal;

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupciones cutáneas, prurito, dipnea o edema facial);
- otros efectos que, en general, son difíciles de distinguir de aquellos asociados al síndrome diarreico como: dolor o sensación de malestar abdominal, náuseas y vómito, cansancio, vértigo o aturdimiento, resequedad bucal.

Aviso de las reacciones adversas sospechadas

El aviso de las reacciones adversas sospechadas que se verifican después de la autorización del medicamento es importante en cuanto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/ riesgo del medicamento.

Nuevas interacciones

Es posible la interacción con fármacos que tengan propiedades farmacológicas similares a las de la loperamida o fármacos que pueden ralentizar el peristaltismo intestinal (por ejemplo, anticolinérgicos), en cuanto los efectos de Loperamida podrían ser potenciados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que debe:

En posología: incluir

Niños mayores de 12 años:

2 mg de loperamida hidrocloreto (1 comprimido) como dosis inicial, seguida de 2 mg de loperamida hidrocloreto 1 comprimido) tras cada deposición diarreica. En niños la dosis máxima diaria debe relacionarse con el peso corporal:

Peso niño	Nº máximo de comprimidos por día
A partir de 27 Kg	Máximo 4 comprimidos
A partir de 34 Kg	Máximo 5 comprimidos
A partir de 40 Kg	Máximo 6 comprimidos
A partir de 47 Kg	Máximo 7 comprimidos

En contraindicaciones: incluir

- **Enterocolitis bacteriana, causada por organismos invasivos incluyendo Salmonella, Shigella y Campylobacter.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En advertencias: incluir

- **En pacientes con diarrea, especialmente en personas de edad avanzada y en niños, se puede producir depleción de fluidos y electrolitos, lo que resalta la importancia que la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos y que la Loperamida puede ser un adyuvante para algunos casos; la deshidratación puede influir en la variabilidad de la respuesta a la loperamida. Los niños menores de 3 años, además, son especialmente sensibles a los efectos de tipo opiáceo sobre el SNC de la loperamida.**
- **Puesto que el tratamiento de la diarrea con Loperamida es sólo sintomático, la diarrea se debe tratar a partir de su causa, cuando esto sea posible**
- **Los pacientes con SIDA deben discontinuar este producto al primer signo de distensión abdominal.**

En interacciones: incluir

- **El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y de depresión del SNC.**
- **La loperamida puede empeorar o prolongar la diarrea producida por antibióticos de amplio espectro.**
- **Las relacionadas con otros principios activos que prolonguen el QT tales como: antiarrítmicos clase 1A (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona); antibióticos (moxifloxacina); y otras que puedan prolongar el intervalo QT (pentamida, metadona) y en los pacientes con factores que predispongan al alargamiento del QT.**
- **Con medicamentos que inhiben o inducen el sistema de CYP3A4, CYP2C8 y/o glicoproteína P**
- **La administración concomitante de loperamida y saquinavir puede reducir significativamente la C_{max} y AUC de saquinavir, posiblemente por una reducción de absorción de saquinavir por efecto de loperamida en el tracto gastrointestinal, por lo que debería evitarse su uso conjunto, especialmente durante periodos prolongados.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Se espera que los principios activos con propiedades farmacológicas similares que puedan potenciar los efectos de la loperamida y que los medicamentos que aceleran el tránsito intestinal puedan disminuir su efecto.

En el apartado Efectos en la capacidad de conducir vehículos y en el uso de maquinarias, debe ajustar la redacción así:

- Loperamida puede influir en los niveles de alerta. En caso de manifestar cansancio, vértigo o aturdimiento, es preferible evitar conducir automóviles u operar maquinaria peligrosa.

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

3.1.9.8 KETESSE® 50 MG/2 ML INYECTABLE

Expediente : 20076204

Radicado : 20211206819

Fecha : 11/10/2021

Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA SLU SUCURSAL COLOMBIA

Composición:

Cada ampolla de 2 ml contiene dexketoprofeno trometamol, equivalente a dexketoprofeno 50 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable o concentrado para solución para perfusión

Indicaciones

Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

Contraindicaciones

Kettesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine) o a cualquiera de los excipientes del producto.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. Ej. Ácido acetilsalicílico y otros aine) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con aine. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) o dispepsia crónica.
- pacientes con hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con historia de asma bronquial.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación child-pugh 10? 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Ketesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

Precauciones: la seguridad del uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de ketesse® con otros aine, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (aine), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol 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 previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aine, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los ancianos.

Advertencias:

Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los aine, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor 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.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínico y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs).

Si se produjera una hemorragia gi o una úlcera en pacientes en tratamiento con ketesse®, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

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

Como todos los aine, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Todos los aines (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno trometamol y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno trometamol

Como todos los aine, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Como otros aines, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (sgot) y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (sgpt). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento

Se recomienda administrar con precaución ketesse® solución inyectable o concentrada para solución para perfusión en pacientes con trastornos Hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Como otros aine, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de aine. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal, así como en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de aine puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con aines

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos aine (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno trometamol

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con ketesse si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de aine. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ketesse ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Como otros aine, dexketoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedar embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



retirada de dexketoprofeno trometamol. No debe utilizarse dexketoprofeno en el primer y segundo trimestre del embarazo si no es estrictamente necesario.

Cada ampolla de ketesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de etanol equivalente a 5 ml de cerveza o 2.08 ml de vino por dosis. perjudicial para pacientes alcohólicos.

Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y pacientes de grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse "libre de sodio". embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al Principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- en el feto:
- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión septiembre de 2021
- Ficha técnica versión septiembre de 2021

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Adultos

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 – 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg. Ketesse solución inyectable y para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Ketesse solución inyectable y para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

Pacientes de edad avanzada:

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

Insuficiencia hepática:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse solución inyectable y para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10 – 15)

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml / min), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Ketesse solución inyectable y para perfusión no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina \leq 59 ml / min).

Población pediátrica

Ketesse no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Ketesse solución inyectable y para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- **Uso intramuscular:** el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
- **Uso intravenoso:**

- **Infusión intravenosa:** La solución diluida, se debe administrar por perfusión lenta durante 10 – 30 minutos.

La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.

- **Bolus intravenoso:** si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

Instrucciones para la manipulación del producto Cuando se administra Ketesse solución inyectable y para perfusión por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio.

Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ketesse solución inyectable y para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml / min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).
- durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Ketesse solución inyectable y para perfusión está contraindicado en administración neuraxial

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol 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 previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ketesse, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los pacientes de edad avanzada. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal. Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, ya que podrían exacerbar su patología.

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.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal tales como corticoides orales, anticoagulantes orales tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la SGOT y SGPT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función hepática.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras evaluarlo cuidadosamente. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función, cardiovascular

Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Kettesse solución inyectable y para perfusión ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes

El dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida en la comunidad bacteriana y en

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, los pacientes deben consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Otra información:

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Si el médico considera necesario un tratamiento prolongado con dexketoprofeno, se debe controlar regularmente la función hepática y renal y el recuento sanguíneo.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej. Shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad severas tras la toma de Ketesse. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones por lo que es recomendable evitar el uso de Ketesse en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución Ketesse solución inyectable y para perfusión en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Cada ampolla de Ketesse solución inyectable y para perfusión contiene 12,35% de etanol en volumen (alcohol), esto es, hasta 200 mg por dosis, equivalente a 5 ml de cerveza o 2,08 ml de vino por dosis. Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse “libre de sodio”.

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Ketesse® solución inyectable o concentrada para solución para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/100$)

Muy raras ($< 1/10000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia

Muy raras: Neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: edema de laringe

Muy raras: Reacción anafiláctica, incluyendo shock Anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Raras: Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia

Raras: Parestesia, síncope

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Tinnitus

Trastornos cardiacos

Raras: Extrasístole, taquicardia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, sofocos

Raras: Hipertensión, tromboflebitis superficial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Bradipnea

Muy raras: Broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca

Raras: Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación

Muy raras: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: Daño hepatocelular

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Raras: Urticaria, acné

Muy raras: Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria

Muy raras: Nefritis o síndrome nefrótico

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia

Poco frecuentes: Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío

Raras: Escalofríos, edema periférico

Exploraciones complementarias

Raras: Analítica hepática anormal

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE. Como con otros AINE podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos – FOREAM y realizar el reporte a través del programa de Farmacovigilancia de MENARINI Colombia: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) y elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por tanto, este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

- Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en pacientes de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuroconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Ketesse solución inyectable y para perfusión está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Embarazo

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- en el feto:
 - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
 - disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
 - una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
 - una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. Ketesse está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como otros AINE, el uso de Ketesse puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de dexketoprofeno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir:

En contraindicaciones, debe incluir: Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones

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

Nueva dosificación

Posología y forma de administración
Posología

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Adultos

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 – 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg.

Ketesse solución inyectable y para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Ketesse solución inyectable y para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de edad avanzada:

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse solución inyectable y para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10 – 15)

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml / min), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Ketesse solución inyectable y para perfusión no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina \leq 59 ml / min).

Población pediátrica

Ketesse no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Ketesse solución inyectable y para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- **Uso intramuscular:** el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
 - **Uso intravenoso:**
 - **Infusión intravenosa:** La solución diluida, se debe administrar por perfusión lenta durante 10 – 30 minutos.
- La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Bolus intravenoso:** si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable y para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

Instrucciones para la manipulación del producto Cuando se administra Ketesse solución inyectable y para perfusión por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio.

Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol 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 previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ketesse, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, ya que podrían exacerbar su patología.

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.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal tales como corticoides orales, anticoagulantes orales tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la SGOT y SGPT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función hepática.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras evaluarlo cuidadosamente. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Todos los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función, cardiovascular

Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Ketesse solución inyectable y para perfusión ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes

El dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida en la comunidad bacteriana y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, los pacientes deben consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Otra información:

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el médico considera necesario un tratamiento prolongado con dexketoprofeno, se debe controlar regularmente la función hepática y renal y el recuento sanguíneo. Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej. Shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad severas tras la toma de Ketesse. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones por lo que es recomendable evitar el uso de Ketesse en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución Ketesse solución inyectable y para perfusión en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Cada ampolla de Ketesse solución inyectable y para perfusión contiene 12,35% de etanol en volumen (alcohol), esto es, hasta 200 mg por dosis, equivalente a 5 ml de cerveza o 2,08 ml de vino por dosis. Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse “libre de sodio”.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Ketesse® solución inyectable o concentrada para solución para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/100$)

Muy raras ($< 1/10000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia

Muy raras: Neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: edema de laringe

Muy raras: Reacción anafiláctica, incluyendo shock Anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia

Raras: Parestesia, síncope

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Raras: Tinnitus

Trastornos cardiacos

Raras: Extrasístole, taquicardia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, sofocos

Raras: Hipertensión, tromboflebitis superficial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Bradipnea

Muy raras: Broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca

Raras: Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación

Muy raras: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: Daño hepatocelular

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada

Raras: Urticaria, acné

Muy raras: Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria

Muy raras: Nefritis o síndrome nefrótico

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Raras: Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia

Poco frecuentes: Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío

Raras: Escalofríos, edema periférico

Exploraciones complementarias

Raras: Analítica hepática anormal

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE. Como con otros AINE podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Adversos a Medicamentos – FOREAM y realizar el reporte a través del programa de Farmacovigilancia de MENARINI Colombia:
farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2) y elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- **Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.**
- **Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.**
- **Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales**
- **Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto, este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.**
- **Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.**
- **Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Asociaciones que requieren precaución:

- **Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II):** el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento.
- **Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana:** los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en pacientes de edad avanzada.
- **Pentoxifilina:** aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- **Zidovudina:** riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- **Sulfonilureas:** los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- **Beta-bloqueantes:** el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- **Trombolíticos:** aumento del riesgo de hemorragia.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Probenecid:** puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- **Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- **Glucósidos cardíacos:** los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- **Mifepristona:** Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- **Quinolonas antibacterianas:** Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.
- **Tenofovir:** el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- **Deferasirox:** el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- **Pemetrexed:** la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Kettesse solución inyectable y para perfusión está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- en el feto:
 - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
 - disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
 - una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
 - una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. Ketesse está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Como otros AINE, el uso de Ketesse puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de dexketoprofeno.

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

3.1.9.9 ESCITALOPRAM 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ESCITALOPRAM 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20076842 / 20014721

Radicado : 20211215292 / 20211215283

Fecha : 14/10/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene escitalopram oxalato 25,54mg equivalentes a escitalopram base 20mg
- Cada tableta recubierta contiene escitalopram oxalato equivalente a escitalopram base 10mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Antidepresivo. Depresión mayor. Trastorno de ansiedad social (fobia social). Trastorno de ansiedad generalizado. Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes. Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la mao). Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la mao-a (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la mao linezolida. Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt o síndrome congénito de qt prolongado. Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo qt. Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





adolescentes menores de 18 años de edad. Embarazo y lactancia. Embarazo: escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio. Lactancia: se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Precauciones y advertencias:

Ansiedad paradójica: algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico. **Convulsiones/epilepsia:** escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los ssris en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca. **Manía:** los ssris se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los ssris se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en una fase maníaca. **Diabetes:** en pacientes con diabetes, el tratamiento con un ssri puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales. **Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:** escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento. **Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico:** la depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor. Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente. Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de ssri/snri se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial. Hiponatremia: en rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (siadh) con el uso de ssri, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia. Hemorragia: se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con ssri. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando ssri, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (aines), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado. Ect (tratamiento de electrochoque): existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de ssri y ect, por lo que se recomienda precaución. Síndrome serotoninérgico: se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano. En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan ssri de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el ssri y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático. Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento: los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida. Generalmente, estos síntomas son auto limitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente. Cardiopatía coronaria: debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria. Prolongación del intervalo qt: escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo qt. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día. Los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia ventricular, incluida torsade de pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo qt u otras enfermedades cardíacas. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ecg antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ecg. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ecg) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo qt. Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardíaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram. 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres cyp2c19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo qt y torsade de pointes. Posible interacción con cocaína existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online. Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos. Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre. Hierba de san juan: el uso concomitante de ssris y remedios herbolarios que contienen la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PIL
Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021
- Información para prescribir versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PI
Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

No se ha establecido la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adultos

Depresión mayor

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivoconductual.

La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Niños

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

Se deben considerar tanto el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada como una dosis máxima inferior (ver apartado 5.2.)

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida (CLCR menor a 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Metabolizadores lentos

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Suspensión del Tratamiento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente.

Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

Forma de administración

Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento. El comprimido recubierto de Escitalopram no debe fraccionarse con fines de dosificación. Por tanto, aquellos pacientes para los cuales se prescriba una dosis de 5 mg, deben hacer uso de otro medicamento.

Nuevas contraindicaciones

Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes.
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver sección 4.5.)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado.
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia
Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.
Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Población pediátrica

Escitalopram no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con población pediátrica tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en población pediátrica por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque)

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad.

Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Disfunción sexual

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día.

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver Secciones 4.3., 4.5. y 4.8.)

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar. Los trastornos

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardiaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver secciones 4.2. y 4.5.)

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluido escitalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila que resulta en midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial para reducir el ángulo del ojo que resulta en aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Escitalopram por lo tanto debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Posible interacción con cocaína

Existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos.

Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muy rara ($\leq 1/10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y linfáticos	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, incremento del apetito, aumento de peso
	Poco frecuente	Pérdida de peso
	Desconocida	Hiponatremia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales. Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión.
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinaciones
	Desconocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Discinesia, trastornos del movimiento, Convulsiones, inquietud psicomotora/acatasia ⁴
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midiasis, alteraciones visuales

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos auditivos y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
	Desconocida	Prolongación del electrocardiograma QT, arritmias ventriculares incluyendo Torsade de pointes
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis, control de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Incremento de la sudoración
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Desconocida	Mujeres: hemorragia posparto Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso
	Poco frecuente	Disminución de peso
	Desconocida	Pruebas de función hepática alteradas

1. Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs.
2. Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.).
3. Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs: inquietud psicomotora/acatisia (ver apartado 4.4) y anorexia.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardiaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.9).

Fracturas óseas

En pacientes de 50 años o mayores, hay un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver apartados 4.2. y 4.4).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver apartado 4.3.). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.8.) con agitación, temblor, hipertermia, etc.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver apartado 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver apartado 4.3.).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B selegilina)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos.

Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamento que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.4.).

Hemorragia

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver apartado 4.4.).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante de medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

La administración conjunta de escitalopram y cimetidina 400 mg administrado dos veces al día (potente inhibidor enzimático) puede producir un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente un 70%). Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis, aunque la dosis máxima recomendada en pacientes que toman concomitantemente estos dos medicamentos es de 20 mg por día.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

No se ha establecido la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg.

Adultos

Depresión mayor

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social (fobia social)

La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivoconductual.

La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares.

Niños

Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

Se deben considerar tanto el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada como una dosis máxima inferior (ver apartado 5.2.)

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida (CLCR menor a 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Metabolizadores lentos

Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Suspensión del Tratamiento

Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente.

Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual.

No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg.

Forma de administración

Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento. El comprimido recubierto de Escitalopram no debe fraccionarse con fines de dosificación. Por tanto, aquellos pacientes para los cuales se prescriba una dosis de 5 mg, deben hacer uso de otro medicamento.

Nuevas contraindicaciones

Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes.
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver sección 4.5.)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado.
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y Lactancia
Embarazo: Escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.
Lactancia: Se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Población pediátrica

Escitalopram no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con población pediátrica tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en población pediátrica por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque)

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como Sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad.

Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Disfunción sexual

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Hierba de San Juan

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido Torsade de Pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas (ver Secciones 4.3., 4.5. y 4.8.)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.

Si los pacientes con enfermedad cardiaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram.

20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años, que son metabolizadores pobres CYP2C19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver secciones 4.2. y 4.5.)

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluido escitalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila que resulta en midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial para reducir el ángulo del ojo que resulta en aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Escitalopram por lo tanto debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Posible interacción con cocaína

Existe sospecha de una posible interacción entre citalopram y cocaína después de la muerte de un hombre por hemorragia subaracnoidea. Hay mecanismos plausibles para una interacción entre la cocaína y citalopram que podría conducir a la

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hipertensión relacionada con la cocaína y un aumento aditivo del riesgo de hemorragia al ser combinada con citalopram. Por lo tanto, el médico junto con el paciente debe hacer una valoración de la condición de este último antes de decidir prescribir este medicamento. El médico debe tener una historia médica adecuada que considere el uso reciente de otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica, medicamentos fitoterapéuticos, drogas ilegales y medicamentos adquiridos online.

Existe incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Se recomienda a los médicos que cuando se prescriban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y se consideren las interacciones entre medicamentos, indaguen respecto al uso de cocaína y se considere la necesidad de evitar el uso simultáneo de múltiples medicamentos serotoninérgicos.

Se debe indicar a los pacientes que deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Así mismo, se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muy rara ($\leq 1/10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y linfáticos	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Desconocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, incremento del apetito, aumento de peso
	Poco frecuente	Pérdida de peso
	Desconocida	Hiponatremia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales. Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión.
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinaciones
	Desconocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	Desconocida	Discinesia, trastornos del movimiento, Convulsiones, inquietud psicomotora/acatasia ⁴
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midiasis, alteraciones visuales

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos auditivos y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradicardia
	Desconocida	Prolongación del electrocardiograma QT, arritmias ventriculares incluyendo Torsade de pointes
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Hepatitis, control de la función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Incremento de la sudoración
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, prurito
	Desconocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Desconocida	Mujeres: hemorragia posparto Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso
	Poco frecuente	Disminución de peso
	Desconocida	Pruebas de función hepática alteradas

1. Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs.
2. Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.).
3. Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs: inquietud psicomotora/acatisia (ver apartado 4.4) y anorexia.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardiaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 4.9).

Fracturas óseas

En pacientes de 50 años o mayores, hay un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor,

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.

Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver apartados 4.2. y 4.4).

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO (ver apartado 4.3.). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.8.) con agitación, temblor, hipertermia, etc.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver apartado 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram debido al riesgo de aparición de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



síndrome serotoninérgico. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver apartado 4.3.).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos.

Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamento que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.4.).

Hemorragia

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver apartado 4.4.).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante de medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4.).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de escitalopram y cimetidina 400 mg administrado dos veces al día (potente inhibidor enzimático) puede producir un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente un 70%). Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis, aunque la dosis máxima recomendada en pacientes que toman concomitantemente estos dos medicamentos es de 20 mg por día.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PIL Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021 y la información para prescribir versión CO_ESCITALOPRAM OXALATE_COMP-REC_10MG_20MG_PI Fecha de revisión: 11 de octubre del 2021.

3.1.9.10 ANGELIQ®

Expediente : 19946953
Radicado : 20211215975
Fecha : 14/10/2021
Interesado : BAYER S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene drospirenona micro15 2,0mg, estradiol hemihidrato micro 20 equivalente a 1,0 mg de estradiol 1,033 mg.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (trh) combinada continua.

Contraindicaciones

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 12 allegada mediante radicado No. 20211215975
- Información para prescribir versión 12 allegada mediante radicado No. 20211215975

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

- Forma de administración
Vía oral
- Pauta posológica
 - ¿Cómo comenzar Angeliq?
Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- Posología
Se toma un comprimido una vez al día.

- Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

- Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

- Información adicional sobre poblaciones especiales

- Pacientes pediátricas

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

- Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada

- Pacientes con insuficiencia hepática

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos o de enfermedad hepática severa (ver la sección “Contraindicaciones”). En mujeres con trastornos de la función hepática es necesaria una estrecha supervisión médica y en caso de un deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con insuficiencia renal

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se observó un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa (ver la sección “Contraindicaciones”).

Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedente de enfermedad renal severa en tanto que los valores de la función renal no se hayan normalizado
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Embarazo o lactancia (ver la sección “Embarazo y lactancia”)
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cefaleas migrañasas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- Tromboembolismo arterial

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

- Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que solo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01] ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





El exceso de riesgo disminuye en unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

- **Cáncer de ovario**

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

- **Cáncer endometrial**

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- **Tumores hepáticos**

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia
Enfermedad benigna de las mamas Asma
Migraña Porfiria Otosclerosis
Lupus eritematoso sistémico
Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda mantener en contraindicaciones “Trastornos trombofílicos conocidos como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

- **Forma de administración**
Vía oral
- **Pauta posológica**
 - **¿Cómo comenzar Angeliq?**
Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

- **Posología**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Se toma un comprimido una vez al día.

- Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

- Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

• Información adicional sobre poblaciones especiales

- Pacientes pediátricas

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

- Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada

- Pacientes con insuficiencia hepática

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos o de enfermedad hepática severa (ver la sección “Contraindicaciones”). En mujeres con trastornos de la función hepática es necesaria una estrecha supervisión médica y en caso de un deterioro de los

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

- **Pacientes con insuficiencia renal**

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se observó un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa (ver la sección “Contraindicaciones”).

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- **Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.**
- **La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.**
- **Síntomas o sospecha de un evento trombótico.**

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- **Tromboembolismo arterial**

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- **Enfermedad de la vesícula biliar**

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- **Demencia**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

- **Cáncer de mama**

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que solo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01] ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de aproximadamente 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso de riesgo disminuye en unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

- **Cáncer de ovario**

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

- **Cáncer endometrial**

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- **Tumores hepáticos**

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, el consumo de DRSP no tuvo un efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia

Enfermedad benigna de las mamas Asma

Migraña Porfiria Otosclerosis

Lupus eritematoso sistémico

Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

3.1.9.11 LINDISC® 50

Expediente : 209175
Radicado : 20211216038
Fecha : 14/10/2021
Interesado : Bayer S.A

Composición:

Cada parche de 12,5 cm² contiene Hemihidrato de estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)
3.90000 mg

Forma farmacéutica: Sistema Transdérmico

Indicaciones:

Terapia de sustitución estrogénica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

Contraindicaciones

Embarazo , lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

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 vía de administración
- Nuevas precauciones o advertencias
- Inserto Versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

- Información para prescribir versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038

Nueva dosificación

Dosis y método de administración

- Método de administración

Sistema de administración transdérmica

- Pauta posológica

Control de los síntomas del climaterio

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Lindics. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con la dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

Prevención de la osteoporosis

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo iniciar Lindics

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Dosificación

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente

Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Lindics durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

Modo de aplicación

Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Lindics sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Lindics no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

Parche perdido u omisión de su colocación

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días.
- Información adicional sobre poblaciones especiales
- Pacientes pediátricos

El uso de Lindics no está indicado en niños y adolescentes.

- Pacientes con deterioro hepático
Lindics está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos (véase la sección “Contraindicaciones”). En el caso de mujeres con deterioro hepático, consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Nueva vía de administración

- Dosis y método de administración
 - Método de administración
 - Sistema de administración transdérmica

Nuevas precauciones o advertencias

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Adición de un progestágeno

La terapia con estrógenos, no debe usarse a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En mujeres con útero intacto, se debe agregar un progestágeno al tratamiento con Lindisc durante al menos 10 a 14 días cada mes. Para los parches que liberan más de 50 µg / día, no se ha demostrado el efecto protector endometrial de los progestágenos añadidos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un sangrado similar a la menstruación ocurre normalmente 2 a 3 días después del final del período de administración de progestágeno.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

Cáncer de endometrio

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo decrece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Tumor de hígado

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindics, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos

Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

epilepsia
enfermedad mamaria benigna
asma
migraña
porfiria
otosclerosis
lupus eritematoso sistémico
corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación vía de administración**
- **Nuevas precauciones o advertencias**
- **Inserto Versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038**
- **Información para prescribir versión 16 allegada mediante radicado No. 20211216038**

Nueva dosificación

Dosis y método de administración

- **Método de administración**

Sistema de administración transdérmica

- **Pauta posológica**

Control de los síntomas del climaterio

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja de los parches Lindics. Si se lo considera necesario, debe utilizarse un parche con una dosis más alta. Una vez que se estableció el tratamiento, debe utilizarse el parche con las dosis efectiva más baja necesaria para el alivio de los síntomas.

Prevención de la osteoporosis

El tratamiento para prevenir la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo iniciar Lindics

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

Cambio desde una terapia continua secuencial o cíclica: comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Dosificación

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para uso cíclico:

Los parches también pueden aplicarse de modo cíclico. Cuando esta sea la opción que se prefiera, los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del curso siguiente.

Agregado de un progestágeno

No debe utilizarse una terapia con estrógenos sin oposición a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero, debe agregarse un progestágeno a Lindics durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

Modo de aplicación

Después de retirar la lámina protectora, debe colocarse el lado con adhesivo de Lindics sobre una zona limpia y seca de la piel del tronco o las nalgas. Los parches Lindics no deben aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El área elegida no debe ser grasosa ni estar dañada o irritada. Debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera desprenderse al sentarse.

El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir la bolsa y de retirar la lámina protectora. El parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación durante unos 10 segundos, asegurándose de que se produzca un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, debe aplicarse presión para mantener la adherencia.

Los lugares de aplicación deben ir rotándose, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en un lugar en particular.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en un baño con agua muy caliente o en una sauna.

Parche perdido u omisión de su colocación

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.
- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días.
- Información adicional sobre poblaciones especiales
 - Pacientes pediátricos

El uso de Lindics no está indicado en niños y adolescentes.

- Pacientes con deterioro hepático
Lindics está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos (véase la sección “Contraindicaciones”). En el caso de mujeres con deterioro hepático, consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Nueva vía de administración

- Dosis y método de administración
 - Método de administración
Sistema de administración transdérmica

Nuevas precauciones y advertencias

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Adición de un progestágeno

La terapia con estrógenos, no debe usarse a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En mujeres con útero intacto, se debe agregar un progestágeno al

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con Lindisc durante al menos 10 a 14 días cada mes. Para los parches que liberan más de 50 µg / día, no se ha demostrado el efecto protector endometrial de los progestágenos añadidos.

Un sangrado similar a la menstruación ocurre normalmente 2 a 3 días después del final del período de administración de progestágeno.

Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años.

Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo decrece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindics, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos

Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitores de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

**epilepsia
enfermedad mamaria benigna
asma
migraña
porfiria
otosclerosis**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

lupus eritematoso sistémico corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 16 y la información para prescribir versión 16 allegados mediante radicado No. 20211216038

3.1.9.12 MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20211065635 / 20211194449
Fecha : 23/09/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:

Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Indicaciones

Anticoncepcion menorragia idiopatica y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado;
Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
Infección del aparato genital inferior;
Endometritis posparto;
Aborto infectado en los últimos tres meses;
Cervicitis;
Displasia cervical;
Malignidad uterina o cervical;
Tumores dependientes de progestágenos;
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo en caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- " migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- " indicadores de isquemia cerebral transitoria
- " cefalea excepcionalmente intensa
- " ictericia
- " aumento marcado en la presión arterial
- " enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
- " tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa. Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada. Debido a la exposición limitada en ensayos con mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando mirena se utiliza en esta indicación.

" no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



" los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

" los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

" la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud.

Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'posología y método de administración'.

Se debe de determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de mirena. Si la mujer continúa usando el mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del año 6 del uso de mirena, el 31% y el 24% de las usuarias de mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico. Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo a) después de la colocación de un diu, aunque es extremadamente raro que esto suceda. Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un diu pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de mirena. Dado que mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo. Se debe instruir a la mujer sobre el modo de revisar los hilos de mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de diu (n = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de mirena y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de diu de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (n = 39,009 mujeres que utilizan mirena o diu de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (ic del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones. En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.
Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos x para localizar mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012493 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEM numeral 3.1.9.7. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 25 allegado mediante radicado No. 20211194449
- Información para Prescribir CCDS 25 allegado mediante radicado No. 20211194449

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina y es eficaz durante 7 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de 5 años y a 8 µg/24horas después de 7 años.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo hasta 5 años y 14 µg/día en el tiempo hasta 7 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

La eficacia anticonceptiva de Mirena de hasta 7 años, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de inserción, se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, datos agrupados de los estudios de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineﬁcacia (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.35
Año 7 Índice de Pearl	0.45
Años 6-7 Tasa acumulada de ineﬁcacia (%)*	0.7

* Estimación de Kaplan-Meier

- Inserción y extracción/sustitución

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 7 años en la indicación como anticonceptivo y después de 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos y dismenorrea.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo.

Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino esté intacto. Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Mirena se suministra con una tarjeta de recordatorio para la paciente en el envase externo. Complete la tarjeta de recordatorio para la paciente y entréguela a la paciente, después de la inserción.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
- Tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un estudio citológico cervicouterino si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Por lo tanto, se deben cumplir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 26% y 28% de las usuarias de Mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es tener múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación < 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con útero invertido.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior; especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0.1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Concomitantemente, se experimentó amenorrea en 0% y sangrado poco frecuente en 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 2% y 12% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en 28% y sangrado poco frecuente en 26% de las usuarias de Mirena.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año

- Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como 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 $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominales	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

*** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".

Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 y 7.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena: Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.1.9.7., la Sala

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina y es eficaz durante 7 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de 5 años y a 8 µg/24 horas después de 7 años.

La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo hasta 5 años y 14 µg/día en el tiempo hasta 7 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

La eficacia anticonceptiva de Mirena de hasta 7 años, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de inserción, se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, datos agrupados de los estudios de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineffectividad (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.35
Año 7 Índice de Pearl	0.45
Años 6-7 Tasa acumulada de ineffectividad (%)*	0.7

* **Estimación de Kaplan-Meier**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Inserción y extracción/sustitución**

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo.

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 7 años en la indicación como anticonceptivo y después de 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos y dismenorrea.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo.

Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino esté intacto. Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- **Instrucciones de uso y manejo**

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Mirena se suministra con una tarjeta de recordatorio para la paciente en el envase externo. Complete la tarjeta de recordatorio para la paciente y entréguela a la paciente, después de la inserción.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio
- Tromboembolismo venoso agudo

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.**

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un estudio citológico cervicouterino si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Por lo tanto, se deben cumplir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presenten irregularidades en el sangrado.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Oligomenorrea/amenorrea

En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 26% y 28% de las usuarias de Mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es tener múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

El riesgo de expulsión se incrementa en

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación < 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con útero invertido.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior; especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0.1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Concomitantemente, se experimentó amenorrea en 0% y sangrado poco frecuente en 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente.

Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 2% y 12% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en 28% y sangrado poco frecuente en 26% de las usuarias de Mirena.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año

- **Lista tabulada de reacciones adversas**

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como 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 $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

***Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"**

****Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"**

***** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".**

Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 y 7.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena: Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDS 25 y la información para prescribir CCDS 25 allegados mediante radicado No. 20211194449.

3.1.9.13 ATORVASTATINA TABLETAS RECUBIERTAS 20 MG

Expediente : 19928399
Radicado : 20211176816
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20,719mg de atorvastatina Calcica cristalina equivalente a atorvastatina base 20.00000 mg,

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 cerebrovascular 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

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal Superior), embarazo y lactancia.

Advertencias:

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante mcon ácido fusídico. Las

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa) no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO-EC_ATOMVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PIL_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211176816
- Información para prescribir versión CO-EC_ATOMVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211176816

Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica
Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). 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 recomendado del tratamiento. Los

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menor de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatincinasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

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

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

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^b

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



régimen posológico			
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			administración concomitante con boceprevir.
--	--	--	---

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etilnil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). 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 recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menode 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- **tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.**

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- **Insuficiencia renal.**
- **Hipotiroidismo.**
- **Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.**
- **Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.**
- **En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.**
- **Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones.**

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- **Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.**
- **Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.**
- **En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad.**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del sistema nervioso Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina
Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^b

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



régimen posológico			
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

			administración concomitante con boceprevir.
--	--	--	---

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etilnil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

*** La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.**

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PIL_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 y la información para prescribir versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegados mediante radicado No. 20211176816.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que para las modificaciones de indicaciones se debe realizar el trámite correspondiente.

3.1.9.14 ATORVASTATINA 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 19962943
Radicado : 20211176799
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene atorvastatina calcica trihidrato 43,298 mg equivalente a atorvastatina base 40mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 allegado mediante radicado 20211176799
- Información para prescribir versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PI_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 allegado mediante radicado 20211176799

Nueva dosificación

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 4.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis

de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 3.4).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 3.4 y 4.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 3.3).

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, (ver sección 4.1). 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 recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver secciones 3.8 y 4.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar. Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.8, 4.1 y 4.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver las secciones 3.4 y 3.5).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o evaluación persistente de las transaminasas séricas (más de 3 veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 3.8).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 3.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 4.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 3.5).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 3.5). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 3.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 3.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Advertencia sobre excipientes

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas Reacciones Adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: 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 ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuente: nasofarngitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos de metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia Raro: Neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos.

Frecuente: dolor faringolaríngeo. epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuente: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida:

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 mmol/L ó 100,8mg/dL, IMC>30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

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

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi.

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^b
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



			atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



			diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QJD, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QJD, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QJD, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg	10 mg durante 3	0,59	Sin recomendación

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OD, 14 días	días		específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos
(medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina
sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 4.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis

de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 3.4).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 3.4 y 4.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 3.3).

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, (ver sección 4.1). 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 recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver secciones 3.8 y 4.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 3.8, 4.1 y 4.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver las secciones 3.4 y 3.5).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o evaluación persistente de las transaminasas séricas (más de 3 veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones y advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 3.8).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 3.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 4.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 3.5).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 3.5). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 3.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 3.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

Advertencia sobre excipientes

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

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

Nuevas Reacciones Adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: 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 ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e ínfestaciones

Frecuente: nasofarIngitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos de metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia Raro: Neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos.

Frecuente: dolor faringolarfngo. epistaxis.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispesia, náuseas, diarrea.

Poco frecuente: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular **Raras:** miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. **Poco frecuente:** test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 mmol/L ó 100,8mg/dL, IMC>30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi.

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^b
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



			atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



			diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QJD, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QJD, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QJD, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg	10 mg durante 3	0,59	Sin recomendación

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



OD, 14 días	días		específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripiranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

*** La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.**

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PIL_L Fecha de revisión:26 de agosto 2021 y la información para prescribir versión CO_ATOMVASTATINA_TAB REC_40mg_PI_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 allegados mediante radicado 20211176799.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que para las modificaciones de indicaciones se debe realizar el trámite correspondiente.

3.1.9.15 ATORVASTATINA 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19925209

Radicado : 20211177876

Fecha : 03/09/2021

Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene atorvastatina cálcica cristalina 10,359 mg equivalente a atorvastatina base 10 mg,

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

la atorvastatina esta indicada como coadyudante en la dieta en el manejo de las dislipoproteiniemia, util en pacientes con multiples factores de riesgo para enfermedades cardiaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mielitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardiaca coronaria asintomatico, para disminuir riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal. atorvastatina tambien esta indicada para la reduccion del colesterol total y el colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotica y heterocigotica, reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularizacion y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clinicamente evidente con niveles de colesterol controlado. esta indicado con pacientes con enfermedades vasculares perifericas o

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

enfermedad cardiaca coronaria asintomatica para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. uso pediatrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Advertencias: utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de cpk o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas. El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o en pacientes con mala absorción de glucosa o galactosa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CO-EC_ATOMVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegada mediante radicado 20211177876
- Información para prescribir versión CO-EC_ATOMVASTATINA_TAB REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegada mediante radicado 20211177876

Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados (ver sección 11.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5 y 11.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4).

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). La dosis se

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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 recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menode 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver sección 5 y 6).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver secciones 5 y 6).

Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustancias de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 9).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 11.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones (ver sección 11.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 6).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 9).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

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

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

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 5)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica [#]

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



régimen posológico			
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
emfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

			administración concomitante con boceprevir.
--	--	--	---

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etilnil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Posología: Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados (ver sección 11.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 11.1). Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5).

Insuficiencia hepática

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5 y 11.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4).

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 11.1). 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 recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver sección 9 y 11.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menor de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 9, 11.1 y 11.2, sin embargo, no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver sección 5 y 6).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver secciones 5 y 6).

Forma de administración

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática y/o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- **tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.**

Nuevas precauciones o advertencias

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática y/o que consuman sustancias de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 9).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 11.1).

Efectos en el musculoesquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En población de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 6) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones (ver sección 11.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean graves y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rhabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rhabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o

Acta No. 05 de 2022 SEM

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



ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 6).

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 6). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 9).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 9). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS)

Se ha informado de reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento atorvastatina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se los debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

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

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

Nuevas reacciones adversas

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia postcomercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Frecuente: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas

Muy raro: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raro: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa

Rara: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida: Reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sintéticos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 5)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. **Poco frecuente:** test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 5).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (ver sección 5).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Nuevas interacciones

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina
Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 11.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fíbrico y ezetimiba (ver sección 4 y 5).

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 5).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 5).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestípol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestípol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestípol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 5).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Acta No. 05 de 2022 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



La salud
es de todos

Minsalud

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección 5.

Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC ^a	Recomendación clínica ^b

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





régimen posológico			
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
embrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

			administración concomitante con boceprevir.
--	--	--	---

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver la significación clínica en las secciones 5 y 6.

*** Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.**

**** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.**

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - Noretindrona 1 mg - Etilnil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tripranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única, BID = dos veces al día.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB_REC_10mg & 20mg_PIL_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 y la información para prescribir versión CO-EC_ATORVASTATINA_TAB_REC_10mg & 20mg_PI_L Fecha de revisión: 24 de agosto 2021 allegados mediante radicado 20211177876

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ACIDO OROTICO + OXIPURINA

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente: 20156929

Radicado: 20181270001 / 20201012799

Fecha: 23/01/2020

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos / GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S - GIMED S.A.S

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, posología, interacciones) para el para el producto OROTHERP cápsulas (ACIDO OROTICO 150 mg y XANTINA 75 mg) (expediente: 20156929).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los titulares con la asociación ACIDO OROTICO + OXIPURINA deben allegar información clínica que respalde, a la luz del estado del arte, la indicación “Coadyuvante en el tratamiento de la disfunción hepática no complicada” y la información farmacológica que la acompaña (Contraindicaciones, posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones).

3.1.13.2 ANAXER 30 MG TABLETAS SUBLINGUALES

Expediente : 20144705

Radicado : 20181089374 / 20211067730

Fecha : 09/04/2021

Interesado : HADEMAR HERAZO HERNANDEZ / Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta sublingual contiene ketorolaco trometamina 30 mg

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 si para el producto Anaxer (Ketorolaco trometamina) tabletas sublinguales aplican las contraindicaciones y advertencias "Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años y asma. Embarazo y lactancia. Advertencias: Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que en el ACTA No. 20 DE 2020 SEM, NUMERAL 3.1.13.3 se hizo llamado a revisión de oficio a los titulares de registro sanitarios de productos que contienen ketorolaco con el propósito de actualizar los esquemas posológicos a la luz del estado del arte, llamado que el interesado debe responder. Adicionalmente, la Sala considera inconveniente presentaciones que contengan ketorolaco en concentración de 30 mg para uso sublingual, por cuanto no se ajustan a las recomendaciones posológicas, considerando su vida media y el balance de eficacia y seguridad del producto.

3.1.13.3 IBUPROFENO + FENILEFRINA HCL

Radicado : 20211198346
Fecha : 29/09/2021
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene: Ibuprofeno 200mg, fenilefrina HCl 20mg.
Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud 1: Solicitud de actualización del listado de Medicamentos de Venta Libre-OTC en el cual se incluya el producto descrito a continuación, teniendo en cuenta que cuenta con registro sanitario vigente y/o en trámite de renovación tales como NOXPIRIN SINUS TABLETA RECUBIERTA Registro Sanitario No. INVIMA 2008M-0008561, que tienen la forma farmacéutica, principios activos, concentración y se comercializa con la condición de venta libre hace varios años.

Solicitud 2: actualización de Norma Farmacológica con el fin de que se incluyan los principios activos, concentración y forma farmacéutica descritos anteriormente, que corresponden al producto que llevan en el mercado 12 años aproximadamente y el cual está soportado por el concepto dado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante el Acta No. 8 de junio de 2008 numeral 2.2.5.

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene: Ibuprofeno 200mg, fenilefrina HCl 20mg.

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta recubierta

INDICACIONES:

Medicación sintomática del resfriado común.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Está contraindicado en pacientes que actualmente reciben o se encuentran en las 2 semanas posteriores a la interrupción de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa. Hipertiroidismo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

IBUPROFENO:

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)

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines.

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

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

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo

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, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

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. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

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.

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor 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.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (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).

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También 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 a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

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 cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

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.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control medico

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.

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

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

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: 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.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

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

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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.

FENILEFRINA

Debe evaluarse la administración de fenilefrina a pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la próstata e hipertensión.

Población pediátrica

Existe riesgo de insuficiencia renal en adolescentes deshidratados.

Embarazo

La seguridad de este medicamento durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida, pero en vista de una posible asociación con anomalías fetales con la exposición en el primer trimestre con fenilefrina y debido a las propiedades vasoconstrictoras de fenilefrina se debe evaluar la administración del medicamento en pacientes con antecedentes de pre-clampsia.

La fenilefrina puede reducir la perfusión placentaria y hasta que exista más información disponible, el uso de la fenilefrina debe evitarse durante el embarazo.

Lactancia

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Los datos en animales indican que la fenilefrina puede disminuir la producción de leche, por lo que este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la fenilefrina en la fertilidad masculina o femenina.

DOSIFICACIÓN

Adultos y niños mayores de 12 años: superior a 40 kg: 1 tableta cada 6 a 8 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.
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.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

CONDICIÓN DE VENTA:

Sin formula facultativa

INTERACCIONES:

Ibuprofeno

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.

Los AINES pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

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.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo, no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metrotexate.

La administración con junta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

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 unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Fenilefrina

Vasodilatadores simpaticomiméticos y beta-bloqueadores

La fenilefrina puede interactuar negativamente con otros simpaticomiméticos, vasodilatadores y betabloqueadores.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) La fenilefrina no está recomendada para los pacientes que están en tratamiento o bien se encuentran dentro de las 2 semanas tras la interrupción de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

REACCIONES ADVERSAS

Ibuprofeno

Trastornos cardiacos: muy raros: insuficiencia cardiaca.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontanea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

Trastorno del oído y del laberinto: frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vomito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

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,

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo: muy raros: eritema cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Trastornos vasculares: raros: edema. Muy raros: hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: cansancio.

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 hepatobiliares: raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

Fenilefrina

Presión arterial alta con dolor de cabeza y vómitos, probablemente, sólo en caso de sobredosis.

Raramente, palpitaciones. Además, raramente se han notificado reacciones alérgicas y retención urinaria ocasional en varones.

NORMA FARMACOLOGICA: 16.6.0.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 REPARIL® GEL N.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 43001
Radicado : 2017133678 / 20191070633
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada 100 g de Gel contiene 5 g de Dietilamina salicilato + 1 g de Escina amorfa

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información para Prescribir - IPP radicada con el número 20191070633, como anexo al expediente 43001, dentro de la solicitud de renovación del registro sanitario con radicación inicial No. 2017133678. También se solicita conceptuar sobre la condición de venta del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los titulares con la asociación Dietilamina salicilato + 1 g de Escina amorfa deben allegar información clínica que respalde, a la luz del estado del arte, los beneficios en la indicación “tratamiento sintomático de las várices. Analgésico y antiinflamatorio tópico” y la información farmacológica que la acompaña (Contraindicaciones, posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones). Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que se encuentra en curso el llamado a revisión de oficio en el Acta 01 de 2020 numeral 3.4.1.3., referido a los productos en norma farmacológica 7.8.0.0.N10 para evaluar a la luz del estado del arte su real utilidad y seguridad.

3.3.2 NULYTELY® POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 50476
Radicado : 20201192350
Fecha : 20/10/2020
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS

Composición: Cada Sobre de 109.6 g contiene
Polietilenglicol 3350.....105.00 g
Bicarbonato de sodio.....1.43 g
Cloruro de sodio.....2.80 g
Cloruro de potasio.....0.37 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la actualización en la información presentada por el interesado respecto a las instrucciones de preparación y uso del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que las Instrucciones de preparación y uso del producto de la referencia, son como aparecen a continuación:

Instrucciones de preparación y uso:

Preparación de la solución: La solución se debe preparar en un recipiente disponible en el hogar con capacidad para cuatro litros, o bien utilizando un recipiente de un litro para cada sobre.

- 1) Limpiar adecuadamente el recipiente.
- 2) Abrir los sobres de NULYTELY® por donde está indicada la línea de corte.
- 3) Dependiendo las indicaciones de su médico puede preparar NULYTELY® de dos maneras:
 - a. Convencional: Agregar un sobre a un litro de líquido (agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada clara).
 - b. Bajo volumen: Agregar dos sobres a un litro de líquido (agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada clara).
- 4) Mezclar el contenido hasta que se diluya totalmente.

Preparación para estudio radiológico o colonoscópico:

Idealmente el paciente debe someterse a ayuno durante aproximadamente 3 a 4 horas previas a la administración de NULYTELY®, y en ningún caso se debe dar alimento sólido durante por lo menos 2 horas antes del suministro de la solución. NULYTELY® se administra a un ritmo de 250 ml (un vaso grande de agua) cada 10-15 minutos, hasta que el afluente rectal sea claro, o hasta que toda la preparación haya sido consumida. Es preferible la ingesta rápida de cada porción que la toma continua de pequeñas cantidades. El primer movimiento intestinal ocurre aproximadamente una hora después del inicio de la toma de NULYTELY®.

Se han empleado dos regímenes de administración.

1. Dosis dividida: Si su procedimiento se realizará en la tarde después de las 11 de la mañana, tome la preparación como dosis dividida.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

2. Dosis única: Si su procedimiento se realizará en la mañana antes de las 11 de la mañana, tome la preparación como dosis única el día anterior al examen.

Si la preparación es convencional

Tome la preparación de la siguiente manera:

- 1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 4 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido de cada sobre en 1 litro de agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada, completando así 4 litros.**
- 2. Agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml cada 20 minutos.**

Si la preparación es bajo volumen

Tome la preparación de la siguiente manera:

Para Dosis Única: 4 Sobres en 2lts la noche anterior al examen.

- 1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 4 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido de (2) dos sobres en 1 litro de agua potable moderadamente caliente o alguna bebida clara saborizada a su preferencia, completando así 2 litros. Agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml cada 20 minutos.**
- 2. Tomar los 2 litros entre las 7 y las 10 pm.**

NOTA: Es importante que la preparación se debe tomar en el transcurso de 2 a 4 horas la noche anterior al procedimiento acompañado de abundantes líquidos claros.

Para dosis dividida: 2 Sobres en 1litro la noche anterior al examen y 2 sobres en 1 litro el día del examen.

- 1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 2 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido en 1 litro con agua potable moderadamente caliente o alguna bebida clara saborizada de su preferencia.**
- 2. El día del examen, preparare los otros 2 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido en 1 litro de alguna bebida clara saborizada de su preferencia.**

NOTA:

Se recomienda antes de cada toma agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml.

Es importante que la preparación se debe tomar en el transcurso de 2 a 4 horas acompañado de abundantes líquidos claros.

El último vaso tómelo hasta 4 horas antes del procedimiento.

INSTRUCCIONES PARA LA INGESTA

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Se sugiere beber cada vaso de una sola vez, evitando los sorbos que aumentará la distensión abdominal. Una vez finalizada la toma de los 4 litros de NULYTELY®, habrá que esperar un período de una hora para que finalice la limpieza del colon. Las deposiciones se irán aclarando y la limpieza del colon estará completa cuando el contenido evacuado sea tan claro como la sustancia ingerida. Una vez reconstituida la solución, mantener refrigerada. Usar en el término de 48 horas Descártese la porción no usada.

Adicionalmente, el interesado debe allegar el documento del inserto con la información aprobada en el presente concepto para evaluación, por cuanto, lo menciona en la carta de solicitud, pero no lo presenta en el dossier.

3.3.3 CEFALOTINA SÓDICA 1G/VIAL

Radicado :N.A

Interesado : Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición: Cada vial contiene 1g de Cefalotina

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.17, en cuanto a las indicaciones, vía de administración y dosificación para los productos de la unificación aprobada en dicha acta.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.17, en el sentido de señalar para todos los productos con principio activo CEFALOTINA incluidos en la unificación aprobada en dicha acta, la información farmacológica es como aparece a continuación:

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

COMPOSICIÓN:

Cada vial contiene 1g de Cefalotina

FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

INDICACIONES:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la cefalotina:

Infecciones del aparato respiratorio causadas por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (productores y no productores de penicilinasas), *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella sp.* y *Haemophilus influenzae*.

Infecciones de la piel y tejidos subcutáneos causadas por estafilococos (productores y no productores de penicilinasas), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella sp.*

Infecciones del tratamiento genitourinario causadas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella sp.*

Septicemia causada por *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos (productores y no productores de penicilinasas), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella sp.*

Infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella sp.* y *Shigella sp.*

Meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y estafilococos (productores y no productores de penicilinasas).

Infecciones de huesos y articulaciones causadas por estafilococos (productores y no productores de penicilinasas).

Profilaxis quirúrgica: en procedimientos quirúrgicos contaminados o potencialmente contaminados

CONTRAINDICACIONES

Cefalotina está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas y/o penicilinas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Solo debe utilizarse en embarazo y lactancia si es estrictamente necesario.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Antes que la terapia con cefalotina sea instituida, una pesquisa cuidadosa debe ser realizada cuanto, a las reacciones anteriores de hipersensibilidad a cefalosporinas, penicilinas, derivados de penicilina y penicilamina. Hay alguna evidencia clínica y de laboratorio de alergenidad cruzada parcial entre penicilinas y cefalosporinas; pacientes demostraron reacciones graves (incluyendo anafilaxia) a ambos fármacos. Cualquier paciente que tenga demostrado alguna forma de alergia, particularmente a los medicamentos, debe recibir antibióticos con cautela y cuando sea absolutamente necesario.

Reacciones agudas y graves de hipersensibilidad requieren epinefrina (adrenalina) y otras medidas de emergencia.

El tratamiento con antibiótico de amplio espectro cambia la flora normal del colon y puede permitir el crecimiento de clostrideos. Estudios indican que la toxina producida por *Clostridium difficile* es la principal causa de colitis asociada al uso de antibióticos. Por tanto, es importante considerar ese diagnóstico en pacientes que presentan diarrea asociada al uso de antibiótico. Casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente apenas con la interrupción del tratamiento. En casos de colitis de moderada a grave, el tratamiento debe incluir sigmoidoscopia, estudios bacteriológicos apropiados y suplementación de líquidos, electrolitos y proteínas.

Cuando no hay mejora después de suspender el fármaco o cuando la colitis es grave, puede ser necesario el tratamiento con un antibacteriano clínicamente eficaz contra la colitis por *Clostridium difficile*. Otras causas de colitis deben ser excluidas. Antibióticos de amplio espectro deben prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, en particular colitis.

La administración inapropiada de altas dosis de cefalosporinas parenterales puede causar convulsiones, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

La cefalotina no tiene demostrado ser nefrotóxica; sin embargo, concentraciones séricas altas y prolongadas del antibiótico pueden ocurrir con dosis usuales en pacientes con reducción de la función renal. En estos casos, las dosis deben ser reducidas de acuerdo con el *clearance* de creatinina.

Cuando dosis intravenosas de cefalotina mayores que 6 gramos diarios son administradas por infusión continua, por períodos superiores a 3 días, puede haber la aparición de tromboflebitis, por este motivo, se deben usar las venas alternamente.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso prolongado de cefalotina podrá resultar en crecimiento excesivo de microorganismos resistentes, siendo esencial la contante observación del paciente. Si durante la terapia se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

Uso en el embarazo - categoría de riesgo B.

Este medicamento no debe ser usado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

Estudios de reproducción realizados en conejos, con la administración de dosis de 200 mg / kg, no revelaron evidencia de perjuicio en la fertilidad o daños fetales debido a la cefalotina. Sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Debido al hecho de que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen las respuestas humanas, este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es absolutamente necesario.

Uso en lactancia

La cefalotina está presente en niveles muy bajos en la leche materna. Sin embargo, no fueron documentados problemas.

Cefalotina solo debe utilizarse en embarazo y lactancia si es estrictamente necesario.

Uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo

Uso en ancianos: tienen mayor probabilidad de tener la función renal disminuida, por eso se recomienda evaluar su función renal de estos pacientes antes de iniciar la terapia con cefalotina.

Uso en pacientes con función renal disminuida

Para pacientes con función renal disminuida, puede ser necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina.

Uso en niños con disminución en la función renal: para pacientes con disminución en la función renal puede ser necesario el ajuste de dosis de acuerdo con el clearance de creatinina.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso en niños: la seguridad y eficacia en los prematuros aún no se ha establecido.

DOSIFICACIÓN

ATENCIÓN: las dosis se dan en términos de cefalotina.

Adultos y adolescentes

Neumonía no complicada; infección del tracto urinario; forunculosis con celulitis: 500 mg cada 6 horas, por vía intramuscular o intravenosa.

Profilaxis quirúrgica (intravenosa):

Antes de la cirugía: 2 g, 30 a 60 minutos antes del inicio de la cirugía;

Durante la cirugía (procedimientos que duran 2 horas o más): 2 g;

Después de la cirugía: 2 g cada 6 horas, después de la cirugía, durante hasta 48 horas.

Otras infecciones: 500 mg a 2 g, cada 4 a 6 horas, por vía intramuscular o intravenosa.

Límite de dosis para adultos: 12 g por día.

Adultos con insuficiencia renal: después de una dosis inicial de 1 a 2 g por vía intravenosa, puede ser necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con el esquema que considera el aclaramiento de creatinina (véase Tabla 1).

Tabla 1: Ajuste de dosis para adultos con disminución de la función renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Dosis
50 - 80	Hasta 2 g a cada 6 horas
25 - 50	Hasta 1,5 g a cada 6 horas
10 - 25	Hasta 1 g a cada 6 horas
2 - 10	Hasta 500 mg a cada 6 horas
< 2	Hasta 500 mg a cada 8 horas

Pacientes pediátricos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Infecciones bacterianas en general: 20 a 40 mg por kg de peso, cada 6 horas, por vía intramuscular o intravenosa; o 12 a 25 mg por kg de peso, cada 4 horas, por vía intramuscular o intravenosa.

Ancianos

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver Adultos con insuficiencia renal).

Duración del tratamiento

El tratamiento con cefalotina sódica debe ser prolongado por el un mínimo de 48 a 72 horas después de bajar la temperatura del paciente o después de que se confirme la erradicación bacteriana.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

**Intravenosa
Intramuscular**

INTERACCIONES

Aminoglucósidos (p. Ej., Amicacina, gentamicina y tobramicina): puede ocurrir un aumento en la incidencia de nefrotoxicidad después de la administración concomitante de antibacterianos cefalosporínicos y aminoglucósidos. No se recomienda la mezcla de cefalotina con aminoglucósidos, ya que ambas sustancias pueden inactivarse.

Probenecid: El Probenecid aumenta las concentraciones de cefalotina y puede aumentar los riesgos de toxicidad.

Interacciones con las pruebas de laboratorio: puede ocurrir una reacción de falsa-positiva para la glucosa en la orina con sustancias reductoras, pero no cuando se utilizan métodos específicos para la glucosa oxidasa.

La cefalotina puede elevar falsamente la concentración de creatinina en suero y orina cuando se determina mediante la reacción de Jaffé.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Se han informado resultados positivos en las pruebas de Coombs directas realizadas durante la terapia con cefalotina.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas raras:

Hipersensibilidad: en casos de hipersensibilidad, pueden ocurrir erupciones cutáneas maculopapulosas, urticaria, reacciones similares a las de la enfermedad del suero y la anafilaxia. Se han observado eosinofilia y fiebre medicamentosa en asociación con otras reacciones alérgicas. Es más probable que estas reacciones se produzcan en pacientes con antecedentes de alergia, en particular a la penicilina.

Reacciones locales: se ha informado dolor, endurecimiento del tejido, sensibilidad y elevación de la temperatura después de las inyecciones intramusculares repetidas. Se ha producido tromboflebitis, generalmente asociada con dosis diarias superiores a 6 gramos, administradas mediante infusión continua durante más de 3 días.

Gastrointestinal: pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento. Rara vez se han notificado diarrea, náuseas y vómitos.

Reacciones adversas muy raras:

Hematológico: se han observado neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Se han informado resultados positivos en las pruebas de Coombs directas realizadas durante la terapia con cefalotina.

Hepático: se observó una elevación transitoria del aspartato aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina.

Renal: Se han observado niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y una disminución del *clearance* de creatinina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal previa. El papel de la cefalotina en las alteraciones renales es difícil de establecer, en vista de que se ha observado la presencia de otros factores que predisponen a la uremia o insuficiencia renal aguda.

NORMA FARMACOLOGICA 4.1.1.1.N10

3.3.4 CEFALOTINA SÓDICA 1G/VIAL

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20170303
Radicado : 20191190079
Fecha : 27/09/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos/ Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición:

Cada vial contiene 1g de Cefalotina

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora Conceptuar sobre el inserto del producto cefalotina sódica 1g/vial polvo para reconstituir a solución inyectable.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión recomienda aceptar el inserto allegado mediante Radicado 20191190079.

3.3.5 VITA C 500 MG GRANULADO

Expediente : 20046820
Radicado : 2017047401
Fecha : 11/08/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada sobre por 6 gramos de granulado contiene ácido ascórbico 0,50000 g

Forma farmacéutica: Gránulos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre:

1. el uso del término "POPS" en medicamentos del producto Vita C 500 mg Granulado con el número de radicado 2017047401

2. La condición de venta del producto, teniendo en cuenta el concepto del acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.3.4 es diferente al concepto emitido en el listado de medicamentos de venta libre OTC actualizado en Junio del 2021 (903 Vitamina C (Ácido ascórbico) 500mg/ sobre (4 gramos) Polvo para reconstituir a solución oral), aunque la forma farmacéutica del producto no es para reconstituir si cumple la condición de concentración y vía de administración, Por cuanto requerimos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





aclaración ¿cuál sería la condición de venta correcta para el producto que contiene como único activo VITAMINA C?

3. la nueva forma farmacéutica: Granulado, teniendo en cuenta que dentro de la norma farmacológica No. 21.4.2.1.N10, se informa que se acepta como suplemento vitamínico ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C) POLVO ORAL 500mg/sobre, pero el interesado dentro de la solicitud de RENOVACIÓN realizó modificación de la formulación realizando un cambio en la forma farmacéutica de polvo oral a granulado oral, sin realizar reconstitución para uso en el paciente, por cuanto requerimos saber si este se encuentra amparado dentro de la norma farmacológica anteriormente mencionada

Todo lo anterior teniendo en cuenta que el grupo de registros sanitarios de síntesis se tomó lo conceptuado en el acta 12 de 2020 de la SEM, pero el interesado radico RECURSO DE REPOSUCION A LA NEGACIÓN, indicando que se faltó al debido proceso, en el RECURSO DE REPOSICIÓN en la negación de la Renovación de Registro Sanitario, toda vez que, el producto en mención no fué nombrado o tenido en cuenta dentro de los medicamentos enunciados en el numeral 3.3.4., del acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. el uso del término “POPS” en medicamentos del producto Vita C 500 mg Granulado con el número de radicado 2017047401.

Respuesta: Se remite al interesado al Acta 12 de 2020 numeral 3.3.4 en la cual se conceptuó “No es apropiado el termino POPS, por cuanto no tiene un significado claro para los usuarios”. Adicionalmente, el termino y la sensación que produce en la boca evocan algunas golosinas lo que puede resultar inapropiado.

2. La condición de venta del producto, teniendo en cuenta el concepto del acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.3.4 es diferente al concepto emitido en el listado de medicamentos de venta libre OTC actualizado en Junio del 2021 (903 Vitamina C (Ácido ascórbico) 500mg/ sobre (4 gramos) Polvo para reconstituir a solución oral), aunque la forma farmacéutica del producto no es para reconstituir si cumple la condición de concentración y vía de administración, Por cuanto requerimos aclaración ¿cuál sería la condición de venta correcta para el producto que contiene como único activo VITAMINA C?

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Respuesta: La Sala remite al interesado a las Actas 24 de 2020 numeral 3.3.6 y 10 de 2021 numeral 3.3.4. y ratifica que “La Vitamina C tiene como única indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto) (...)” (...) los regímenes posológicos para el tratamiento del escorbuto son: 300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico.” Así mismo ratifica que “(...) todos los productos que contengan como principio activo único vitamina C, tienen como indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto), condición de salud que requiere diagnóstico y seguimiento médico; por tanto, todos los medicamentos que contienen como único principio activo vitamina C deben ser de venta bajo prescripción (Resolución 886 del Ministerio de protección social de 2004 artículo 1 literal 2).”

3. La nueva forma farmacéutica: Granulado, teniendo en cuenta que dentro de la norma farmacológica No. 21.4.2.1.N10, se informa que se acepta como suplemento vitamínico ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C) POLVO ORAL 500mg/sobre, pero el interesado dentro de la solicitud de RENOVACIÓN realizó modificación de la formulación realizando un cambio en la forma farmacéutica de polvo oral a granulado oral, sin realizar reconstitución para uso en el paciente, por cuanto requerimos saber si este se encuentra amparado dentro de la norma farmacológica anteriormente mencionada.

Respuesta: La Sala considera que la forma farmacéutica granulado oral corresponde a una formulación para lo cual debe suplir el trámite pertinente en lo atinente a control de calidad farmacéutico (norma farmacológica No. 21.4.2.1.N10).

Finalmente, la Sala no encuentra objeción a la formulación del interesado siempre y cuando ajuste su información farmacológica, incluida su condición de venta, a lo expresado en este concepto.

3.3.6 OLOFTAL PF®

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20203885
Radicado : 20211108826
Fecha : 06/09/2021
Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:
Cada mL contiene 2mg de Olopatadina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la materia prima Hialuronato de sodio puede ser empleada como excipiente dentro de la formulación del producto en una proporción de 1,2 mg de Hialuronato de sodio por cada mL de solución oftálmica. Dentro de Normas Farmacológicas y Actas de comisión revisora el Hialuronato de sodio es considerado un medicamento empleado por sus propiedades lubricantes y humectantes en formas farmacéuticas oftálmicas para el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal, trauma del parpadeo e irritaciones oculares, su actividad se reporta en concentraciones bajas como 1 mg/mL, por ejemplo en las combinaciones listadas en Normas Farmacológicas, carboximetilcelulosa sódica + glicerina + hialuronato de sodio 5mg + 9mg + 1mg / mL, y condroitin sulfato de sodio + hialuronato de sodio 1,8 mg + 1,0 mg / mL.

De igual forma se solicita sea indicada la proporción máxima en mg/mL en la que puede ser empleado el Hialuronato de sodio como excipiente dentro de una formulación para solución oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que revisada la norma farmacológica el componente de hialuronato de sodio a la concentración de 1.2 mg/ml corresponde a un lubricante ocular.

3.3.7 BRIMOFTAL PF®

Expediente : 20203753
Radicado : 20211106886
Fecha : 06/09/2021
Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada mL contiene 2mg de Brimonidina tartrato

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si la materia prima Hialuronato de sodio puede ser empleada como excipiente dentro de la formulación del producto en una proporción de 1,14 mg de Hialuronato de sodio por cada mL de solución oftálmica. Dentro de Normas Farmacológicas y Actas de comisión revisora el Hialuronato de sodio es considerado un medicamento empleado por sus propiedades lubricantes y humectantes en formas farmacéuticas oftálmicas para el tratamiento del síndrome de disfunción lagrimal, trauma del parpadeo e irritaciones oculares, su actividad se reporta en concentraciones bajas como 1 mg/mL, por ejemplo en las combinaciones listadas en Normas Farmacológicas, carboximetilcelulosa sódica + glicerina + hialuronato de sodio 5mg + 9mg + 1mg / mL, y condroitin sulfato de sodio + hialuronato de sodio 1,8 mg + 1,0 mg / mL.

De igual forma se solicita sea indicada la proporción máxima en mg/mL en la que puede ser empleado el Hialuronato de sodio como excipiente dentro de una formulación para solución oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que revisada la norma farmacológica el componente de hialuronato de sodio a la concentración de 1.2 mg/ml corresponde a un lubricante ocular.

3.3.8 BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION

Expediente : 20149188
Radicado : 20201218746 / 20211082736 / 20211199576
Fecha : 30/09/2021
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A. / Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada mililitro de solución inyectable contiene brivaracetam 10 mg

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Forma farmacéutica: solución inyectable

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el segmento dosificación /grupo etario del concepto de Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.9.3, para el producto BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN, debido a que el interesado solicita corrección de la Resolución No. 2021040398 de 16 de Septiembre de 2021 en cuanto a: dosificación /grupo etario, item suspensión del tratamiento en cuanto a:

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente.

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día

quedando el segmento dosificación /grupo etario de la siguiente manera:

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos.

La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día

Método de Administración

- Bolo intravenoso: brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.

- Perfusión intravenosa: brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos. Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes \geq 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aclarar en el sentido de que en el ítem de suspensión del tratamiento debe ir el siguiente texto: “...Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día”.

3.3.9 GYNOCANESTEN 1% CREMA VAGINAL

Expediente : 20168734

Radicado : 20191167130

Fecha : 06/10/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:

Clotrimazol 1,0 g crema vaginal

Forma farmacéutica: crema vaginal

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora especificar si para el tratamiento de la indicación como antimicótico vaginal de los principios activos isoconazol y clotrimazol, se requiere que un paciente realice la administración conjunta del producto en crema y en ovulo o tableta, considerando que cada uno de estos productos, en su respectiva forma farmacéutica, se encuentra incluido por separado en norma 13.3.1.0.N1 como también a la fecha hay Registros Sanitarios vigentes para cada una de las formas farmacéuticas; en los concepto dados en el Acta No. 33 de 2010 numeral 3.1.6.1, Acta No. 54 de 2010 numeral 3.1.5.3 y Acta No. 03 de 2010 numeral 2.10.4. se cita tanto en las indicaciones como posología que la administración se debe realizar por separado para cada una de las formas farmacéuticas, mencionando el uso de uno de los

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





productos por la pareja. Los conceptos mencionados en dichas actas dan a entender que no es requisito para el tratamiento que un solo paciente utilice de forma combinada las diferentes formas farmacéuticas y que la presentación en kit solo tendría fines comerciales para el uso del producto por la pareja y por consiguiente no debería estar vinculada la combinación en un Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar:

- Que para el tratamiento de una paciente no es necesario el uso simultáneo de comprimidos vaginales y crema por las consideraciones señaladas en la consulta y que cada uno de ellos se emplea según el tratamiento que requiera cada paciente con los preparados individualmente (óvulos o crema).
- La Sala comparte la inquietud del Grupo de Registros Sanitarios en el sentido de que la presentación de un kit que contenga comprimidos vaginales y crema tenga que estar atado al mismo registro sanitario, teniendo en cuenta que cada uno de estos productos serían empleados en pacientes diferentes, lo cual puede generar confusión y que lo propuesto solamente tendría fines comerciales.

3.3.10 ESTRECHO MARGEN TERAPEUTICO

Radicado : 20211243848

Fecha : 18/11/2021

Interesado : RUBBY ARISTIZABAL

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1.1 ¿Cuáles son las características técnicas y clínicas que permitan determinar que a una molécula le corresponde la calificación de “estrecho margen terapéutico”?

1.3 ¿Por qué no se reconoce la documentación clínica, farmacológica, técnica y a la práctica internacional para considerar una molécula como de “estrecho margen terapéutico”?

1.6 ¿Cada cuánto tiempo el Invima en la práctica de los últimos 3 años ha actualizado el Listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico?

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1.1 ¿Cuáles son las características técnicas y clínicas que permitan determinar que a una molécula le corresponde la calificación de “estrecho margen terapéutico”?

Respuesta: la Sala remite al interesado a la comunicación del ministerio radicado 202124501834791 del 17-11-2021.

“...los Medicamentos de estrecho margen terapéutico (NTI de su sigla en inglés Narrow Therapeutic Index) están definidos como aquellos fármacos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas). Este tipo de fármacos requieren de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético”.

1.3 ¿Por qué no se reconoce la documentación clínica, farmacológica, técnica y a la práctica internacional para considerar una molécula como de “estrecho margen terapéutico”?

Respuesta: la Sala aclara al interesado que para la calificación de una molécula como de estrecho margen terapéutico reconoce la documentación farmacológica y clínica que aportan los solicitantes y consulta las directrices de agencias de referencias internacionales tales como FDA, EMA, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), OPS, entre otras, pero para cada caso emite un concepto autónomo e independiente con base en sus propios análisis, tal como es el proceder de la Sala con cada recomendación que emite.

1.6 ¿Cada cuánto tiempo el Invima en la práctica de los últimos 3 años ha actualizado el Listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico?

Respuesta: La Sala le informa al interesado que ha venido conceptuando sobre medicamentos de estrecho margen terapéutico a través de sus Actas, que actualizan continuamente el listado.

3.4 ACLARACIONES

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1 LEDOBOOK® 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20176428
Radicado : 20201021452 / 20201024359 / 20201024341 / 20201024369
Fecha : 27/07/2021
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 si el concepto emitido bajo el acta 18 de 2020 de la SEM numeral 3.1.7.12 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el titular para Ledobook 25 mg capsulas, aplican para las concentraciones:

- 5 mg (rad: 20201024359)
- 10 mg (rad: 20201024341)
- 15 mg (rad: 20201024369)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en Acta No. 18 de 2020 de la SEM, numeral 3.1.7.12 para el producto Ledobook, lenalidomida 25mg cápsulas, no aplica para las concentraciones de 5mg, 10mg ni 15mg del mismo fármaco.

3.4.2 TYKONIB® 400 MG TABLETAS

Expediente : 20189412
Radicado : 20201177157
Fecha : 27/07/2021
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 y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el acta 24 de 2020 de la SEM numeral 3.1.7.48 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el titular para Imatinib 400 mg tabletas, aplica para la concentración de 100 mg (rad: 20201165733).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en Acta No. 24 de 2020 de la SEM, numeral 3.1.7.48 para el

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



producto Tykonib 400 (Imatinib 400mg tabletas), aplica también para el producto Tykonib 100 (Imatinib 100mg tabletas) del mismo fabricante.

3.4.3 TIROXIN® 50mcg, 75mcg y 100mcg TABLETAS

Radicado : 20211231723
Fecha : 03/11/2021
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.9 con radicado 20181164323 / 20181249839 / 20191198043, en el sentido de conceptualizar sobre las concentraciones de 50mcg, 75mcg y 100mcg.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el acta 22 de 2020, numeral 3.1.7.9 en el sentido de recomendar negar las bioexenciones por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de 50mcg, 75mcg y 100mcg, por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el acta 07 de 2019, numeral 3.1.7.24.

Lo anterior, por cuanto no se allegó la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8). El interesado no demostró la estabilidad de la muestra desde la disolución y hasta la preparación del mix y en el mix; la estabilidad del fármaco podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix. Se aclara que el ensayo de disolución no solo contempla someter el producto a agitación en un equipo con condiciones de pH establecidas, sino cuantificar el principio activo disuelto bajo un método analítico correctamente validado. Esto se puede evidenciar en las monografías de la USP que lo exigen.

3.4.4 CIPROTERONA ACETATO + ETINIL ESTRADIOL

Radicado : 20211051384 / 20211238434
Fecha : 10/11/2021
Interesado : Exeltis S A S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta 02 de 2021 numeral 3.3.6 en cuanto si para un medicamento con la combinación: ciproterona 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg, aprobado para

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la indicación de *“tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos. androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. síndrome de ovario poliquístico”*

- ¿Es requisito la presentación de estudios farmacocinéticos para el proceso de renovación y/o para la obtención de registro sanitario para la indicación mencionada?
- En caso que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, por favor indicar las razones y la normativa que exige la presentación de estudios farmacéuticos para el proceso de registro o renovación de esta combinación de moléculas en su concentración de CIPROTERONA 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg y para la indicación mencionada.
- Confirmar si de acuerdo al nivel del riesgo sanitario, la combinación de Ciproterona 2 mg, Etinilestradiol 0,035 mg, (para la indicación: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos. Androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico), será incluida en el listado de actualizado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) junto con su comparador.
- Finalmente, por favor agradecemos se indique la fecha en la cual será publicado el listado actualizado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no requiere estudios de bioequivalencia por cuanto si bien el principio activo ciproterona se encuentra en el listado del anexo técnico N° 2 de la resolución 1124 del 2016 y el comparador de referencia es Androcur, de 50 y 100mg, para las indicaciones *“coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina”* y *“tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. hipersexualidad masculina”*, respectivamente, indicaciones y concentraciones que se consideran de riesgo sanitario, motivo por el cual fue incluido en el listado. El producto de la referencia tiene concentración de 2mg de ciproterona más 0.035mg de etinilestradiol en indicaciones *“tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos. androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. síndrome de ovario poliquístico”*, concentración e indicaciones que no se consideran de riesgo sanitario.

3.4.5 CIPROTERONA

Radicado : 20211240756

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 12/11/2021

Interesado : ARUNA ASESORES

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considerar la posibilidad de radicar una solicitud de renovación de un registro sanitario de un producto farmacéutico que cuenta con el principio activo CIPROTERONA, sin allegar el estudio de bioequivalencia. Por lo tanto, es viable tramitar la renovación del registro sanitario de un medicamento cuyo principio activo Ciproterona se encuentra incluido en el anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto del Acta 05 de 2022 numeral 3.4.4.

Siendo las 16:00 del día 27 de abril de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co

