



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 01 DE 2023**

SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 18, 19 Y 20 DE ENERO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 16 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 TALZENNA 0,25 MG CAPSULAS

Expediente : 20229372
Radicado : 20221110485
Fecha : 08/06/2022
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada cápsula contiene 0.25 mg de talazoparib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- No utilizar en alteraciones hematológicas hasta ser corregidas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias

- **Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda**

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

- **Mielosupresión**

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA [Consultar Reacciones adversas (6)]. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

- **Toxicidad Embriofetal**

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de TALZENNA.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra sección del texto:

- Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda
- Mielosupresión
 - Experiencia de los Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el HER2 con mutaciones del gen de susceptibilidad al cáncer de mama gBCRAM

EMBRACA

Se evaluó la seguridad de TALZENNA como monoterapia en pacientes con gBCRAM con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el factor de crecimiento epidérmico HER2 que anteriormente habían recibido no más de 3 sesiones de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que 412 pacientes recibieron 1 mg de TALZENNA a diario (n=286) o un agente de quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) a elección del proveedor de atención médica (n=126) hasta la evolución de la enfermedad o la exposición a una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses para los pacientes que recibieron TALZENNA y de 3,9 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjeron

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 65% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 50% de aquellos que recibieron quimioterapia; ocurrieron reducciones de la dosis por toda causa en el 53% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 40% de los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo una interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 5% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 6% de los pacientes que recibieron quimioterapia.

La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con TALZENNA o con quimioterapia en el estudio EMBRACA.

Tabla 3. Reacciones Adversas (en >20% de los Pacientes que Reciben TALZENNA) en EMBRACA

Reacciones Adversas	TALZENNA N = 286 (%)			Quimioterapia N = 126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^b	53	38	1	18	4	1
Neutropenia ^c	35	18	3	43	20	16
Trombocitopenia ^d	27	11	4	7	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	33	2	0	22	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	49	<1	0	47	2	0
Vómitos	25	2	0	23	2	0
Diarrea	22	1	0	26	6	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^e	25	0	0	28	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Fatiga ^f	62	3	0	50	5	0

Abreviaturas: RA=reacción adversa; CTCAE=Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; NCI=Instituto Nacional del Cáncer; N=cantidad de pacientes.

a. Calificación según los CTCAE 4.03 del NCI.

b. Incluye anemia, disminución de hematocritos, disminución de hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

c. Incluye neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

d. Incluye trombocitopenia y recuento disminuido de plaquetas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- e. Para TALZENNA, Grado 1 en el 23% y Grado 2 en el 2%. Para el grupo de quimioterapia, Grado 1 en el 20% y Grado 2 en el 8%.
- f. Incluye fatiga y astenia.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en <20% de los 286 pacientes que recibieron TALZENNA; por lo tanto, no se incluyeron en la Tabla 3: dolor abdominal (19%), mareos (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 4 Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Informadas en el $\geq 25\%$ de los Pacientes en EMBRACA

Estudio EMBRACA						
Parámetro	TALZENNA N ^a =286 (%)			Quimioterapia N ^a =126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Disminución de hemoglobina	90	39	0	77	6	0
Disminución de leucocitos	84	14	0,3	73	22	2
Disminución de neutrófilos	68	17	3	70	21	17
Disminución de linfocitos	76	17	0,7	53	8	0,8
Disminución de plaquetas	55	11	4	29	2	0
Aumento de la glucosa ^b	54	2	0	51	2	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	37	2	0	48	3	0
Aumento de fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Aumento de alanina aminotransferasa	33	1	0	37	2	0
Disminución del calcio	28	1	0	16	0	0

Abreviatura: N=cantidad de pacientes.

- a. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados de la tabla están basados en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- b. Este número representa la glucosa sin ayunar.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones

Interacciones medicamentosas

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA

Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA [Consultar Dosis y Administración (2.5)]. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp

Cuando se administra TALZENNA junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Dosis y Administración

- Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA

- Dosificación Recomendada

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada de TALZENNA es de 1 mg administrados en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o se expongan a una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

- **Modificaciones de la Dosis Recomendada para las Reacciones Adversas**

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis para Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg (una cápsula de 1 mg) una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (tres cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg (una cápsula de 0,25 mg) una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas mensualmente y según la indicación clínica

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

- **Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal**
En pacientes con deterioro renal moderado (de 30 mL/min a 59 mL/min CLcr), la dosis recomendada de TALZENNA es de 0,75 mg una vez al día.

- **Modificaciones de la Dosis Administrada con Inhibidores de Glucoproteína P (P- gp)**

Se debe reducir la dosis de TALZENNA a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp .

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para el paciente Versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v4.0. allegado mediante radicado No. 20221110485

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para Prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v3.0 allegado mediante radicado No. 20221110485

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3. en la cual se aprobó la evaluación farmacológica.

Respecto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala se permite recordar que, para efectos de consideración de tiempo de vigencia, que recomendó la declaración de nueva entidad química y protección de datos, concepto acogido por el Invima mediante Resolución 2020001947 de 20 de enero de 2020.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el paciente Versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v4.0. y la información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v3.0 allegados mediante radicado No. 20221110485.

3.1.3.2 TALZENNA ® 1 MG CAPSULAS

Expediente : 20230101
Radicado : 20221116345
Fecha : 14/06/2022
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada cápsula contiene 1 mg de talazoparib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- No utilizar en alteraciones hematológicas hasta ser corregidas.

Precauciones y Advertencias

- **Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda**

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron TALZENNA. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

- **Mielosupresión**

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA [Consultar Reacciones adversas (6)]. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar TALZENNA hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

- **Toxicidad Embriofetal**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embrifetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de TALZENNA.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra sección del texto:

- Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda
- Mielosupresión
 - Experiencia de los Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el HER2 con mutaciones del gen de susceptibilidad al cáncer de mama gBCRAM

EMBRACA

Se evaluó la seguridad de TALZENNA como monoterapia en pacientes con gBCRAM con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el factor de crecimiento epidérmico HER2 que anteriormente habían recibido no más de 3 sesiones de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que 412 pacientes recibieron 1 mg de TALZENNA a diario (n=286) o un agente de quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) a elección del proveedor de atención médica (n=126) hasta la evolución de la enfermedad o la exposición a una toxicidad inaceptable. La duración

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



mediana del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses para los pacientes que recibieron TALZENNA y de 3,9 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 65% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 50% de aquellos que recibieron quimioterapia; ocurrieron reducciones de la dosis por toda causa en el 53% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 40% de los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo una interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 5% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 6% de los pacientes que recibieron quimioterapia.

La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con TALZENNA o con quimioterapia en el estudio EMBRACA.

Tabla 3. Reacciones Adversas (en >20% de los Pacientes que Reciben TALZENNA) en EMBRACA

Reacciones Adversas	TALZENNA N = 286 (%)			Quimioterapia N = 126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^b	53	38	1	18	4	1
Neutropenia ^c	35	18	3	43	20	16
Trombocitopenia ^d	27	11	4	7	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	33	2	0	22	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	49	<1	0	47	2	0
Vómitos	25	2	0	23	2	0
Diarrea	22	1	0	26	6	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^e	25	0	0	28	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Fatiga ^f	62	3	0	50	5	0

Abreviaturas: RA=reacción adversa; CTCAE=Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; NCI=Instituto Nacional del Cáncer; N=cantidad de pacientes.

a. Calificación según los CTCAE 4.03 del NCI.

b. Incluye anemia, disminución de hematocritos, disminución de hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

c. Incluye neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

d. Incluye trombocitopenia y recuento disminuido de plaquetas.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- e. Para TALZENNA, Grado 1 en el 23% y Grado 2 en el 2%. Para el grupo de quimioterapia, Grado 1 en el 20% y Grado 2 en el 8%.
f. Incluye fatiga y astenia.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en <20% de los 286 pacientes que recibieron TALZENNA; por lo tanto, no se incluyeron en la Tabla 3: dolor abdominal (19%), mareos (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 4 Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Informadas en el $\geq 25\%$ de los Pacientes en EMBRACA

Estudio EMBRACA						
Parámetro	TALZENNA N ^a =286 (%)			Quimioterapia N ^a =126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Disminución de hemoglobina	90	39	0	77	6	0
Disminución de leucocitos	84	14	0,3	73	22	2
Disminución de neutrófilos	68	17	3	70	21	17
Disminución de linfocitos	76	17	0,7	53	8	0,8
Disminución de plaquetas	55	11	4	29	2	0
Aumento de la glucosa ^b	54	2	0	51	2	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	37	2	0	48	3	0
Aumento de fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Aumento de alanina aminotransferasa	33	1	0	37	2	0
Disminución del calcio	28	1	0	16	0	0

Abreviatura: N=cantidad de pacientes.

- a. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados de la tabla están basados en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
b. Este número representa la glucosa sin ayunar.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones

Interacciones medicamentosas

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA

Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA [Consultar Dosis y Administración (2.5)]. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp

Cuando se administra TALZENNA junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Dosis y Administración

- Selección del Paciente

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA

- Dosificación Recomendada

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada de TALZENNA es de 1 mg administrados en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o se expongan a una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

- **Modificaciones de la Dosis Recomendada para las Reacciones Adversas**

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis para Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg (una cápsula de 1 mg) una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (tres cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg (una cápsula de 0,25 mg) una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas mensualmente y según la indicación clínica

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

- **Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal**
En pacientes con deterioro renal moderado (de 30 mL/min a 59 mL/min CLcr), la dosis recomendada de TALZENNA es de 0,75 mg una vez al día.

- **Modificaciones de la Dosis Administrada con Inhibidores de Glucoproteína P (P- gp)**

Se debe reducir la dosis de TALZENNA a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp .

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para el paciente Versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v4.0. allegado mediante radicado No. 20221116345

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para Prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v3.0 allegado mediante radicado No. 20221116345

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3. en la cual se aprobó la evaluación farmacológica.

Respecto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala se permite recordar, para efectos de consideración de tiempo de vigencia, que recomendó la declaración de nueva entidad química y protección de datos, concepto acogido por el Invima mediante Resolución 2020001947 de 20 de enero de 2020.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto para el paciente Versión LL-PLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v4.0. y la información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1272-1.0_Oct2018_Col_v3.0 allegados mediante radicado No. 20221116345

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 TELMISARTÁN 80 MG + AMLODIPINA 5MG - 10MG + CLORTALIDONA 12.5MG- 25MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202706
Radicado : 20211094975 / 20211235928 / 20221115478
Fecha : 14/06/2022
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 5 mg - clortalidona 12,5 mg

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 5 mg - clortalidona 25 mg

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 10 mg - clortalidona 12,5 mg

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipino 10 mg - clortalidona 25 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión en adultos cuya presión arterial ya esté

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



convenientemente controlada con los tres principios activos por separado de manera simultánea en dosis que coincidan con alguna de las propuestas o pacientes que no lograron control con biterapia con dos de los principios activos incluidos en la asociación propuesta.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes.

Segundo y tercer trimestres del embarazo Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.

Choque (incluyendo choque cardiogénico).

Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis valvular aórtica severa). Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

El uso concomitante de telmisartán/amlodipina con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

Hipersensibilidad a clortalidona y otros derivados de sulfonamida o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

- Anuria, insuficiencia hepática o renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Hiperuricemia sintomática (antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico).
- Hipertensión durante el embarazo.
- Enfermedad de Addison sin tratamiento y terapia de litio de manera concomitante

Precauciones y Advertencias

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido. Además, como con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipina se prolonga en pacientes con función hepática insuficiente y no se han establecido recomendaciones de dosis. Por lo tanto, telmisartán/amlodipina debe emplearse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal (SRAA).

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipina en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipina en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipina no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se observa hipotensión con telmisartán/amlodipina, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de salino normal. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Otras situaciones con estimulación del sistema renina- angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Angina inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipina en angina inestable y durante o en un mes tras un infarto agudo de miocardio.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo de amlodipina controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA de etiología no isquémica, amlodipina se asoció a un aumento de edemas pulmonares a pesar de no observarse diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparado con placebo.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)

La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.

Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rhabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes

Otras

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Clortalidona debe usarse con precaución en pacientes con función hepática alterada o enfermedad hepática progresiva ya que cambios menores en el balance de líquidos y electrolitos debido a diuréticos tiazídicos pueden precipitar el coma hepático, especialmente en pacientes con cirrosis hepática.

Electrolitos:

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiponatremia. La hipocalcemia puede aumentar la excitabilidad del corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital.

Como todos los diuréticos tiazídicos, la diuresis de potasio inducida por clortalidona depende de la dosis y su grado varía de individuo a individuo. De 25 a 50 mg/día, la reducción de las concentraciones séricas de potasio es, en promedio, de 0.5 mmol/l. En la terapia crónica, las concentraciones séricas de potasio deben controlarse al inicio de la terapia y luego después de 3-4 semanas. Después de este período, y si el balance de potasio no se ve alterado por factores adicionales (p. Ej., Vómitos, diarrea, cambios en la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



función renal, etc.), las determinaciones de este parámetro deben realizarse a intervalos de 4 a 6 meses.

Efectos metabólicos:

La clortalidona puede elevar el nivel sérico de ácido úrico, pero los ataques de gota son poco frecuentes durante el tratamiento crónico.

Aunque la tolerancia a la glucosa puede verse afectada negativamente, la diabetes mellitus rara vez se produce durante el tratamiento.

Se informaron de aumentos pequeños y parcialmente reversibles en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos o colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con tiazidas y diuréticos de tipo tiazídico. La relevancia clínica de estos hallazgos es un tema de debate.

Otros efectos:

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II se ve potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Se recomienda que el diurético se reduzca en dosis o se retire durante 2 a 3 días y/o que la terapia se inicie con una dosis inicial baja del inhibidor de la ECA o del bloqueador del receptor de la angiotensina II. Los pacientes deben controlarse durante varias horas después de la primera dosis.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave ocurre raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipina), aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipina.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de Clasificación de Órganos	
Poco frecuentes	
Raras	cistitis
Poco frecuentes	
Raras	
Muy raras	
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	
Raras	depresión, ansiedad, insomnio
Frecuentes	mareo
Poco frecuentes	somnolencia, migraña, cefalea, parestesia
Raras	síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, disgeusia, temblores
Muy raras	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco frecuentes	
Raras	
Poco frecuentes	vértigo
Poco frecuentes	bradicardia, palpitaciones
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	hipotensión, hipotensión ortostática, rubor
Muy raras	
Poco frecuentes	tos
Muy raras	enfermedad pulmonar intersticial ³
Poco frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náusea
Raras	vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca
Muy raras	
Raras	
Muy raras	
Poco frecuentes	prurito
Raras	eccema, eritema, exantema
Muy raras	
Frecuencia no conocida	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco frecuentes	artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia
Raras	dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)
Poco frecuentes	
Raras	nocturia
Poco frecuentes	disfunción eréctil
Frecuentes	edema periférico
Poco frecuentes	astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema
Raras	malestar
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas
Raras	aumento del ácido úrico en sangre

¹: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

²: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

³: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clortalidona

Estimación de frecuencia: muy raras <0.01%, raras $\leq 0.01\%$ a $\leq 0.1\%$; poco frecuentes $\leq 0.1\%$ a <1%; frecuentes $\leq 1\%$ a <10%; muy frecuentes $\geq 10\%$.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y eosinofilia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: principalmente a dosis más altas, hipocalcemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en la sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglucemia, pérdida del apetito

Raras: hipercalcemia, glucosuria, diabetes mellitus con control inadecuado y gota.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos.

Raras: parestesia, dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Raras: trastornos en la visión.

Trastornos cardíacos:

Raras: arritmia cardíaca.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede verse agravada por el alcohol, los anestésicos o los sedantes

Raras: vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: edema pulmonar no cardiogénico

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dificultad gastrointestinal menor. Raras: náuseas y vómitos leves, dolor gástrico, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis intrahepática o ictericia.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: urticaria y otras formas de erupciones. Raras: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros: Nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil

Interacciones

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los componentes de esta combinación a dosis fijas.

Interacciones comunes a la combinación

Se han realizado estudios de interacciones.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipina puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Medicamentos con potencial hipotensor

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

Corticosteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo.

Interacciones relacionadas con telmisartán

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Ramipril

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC₀₋₂₄ y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Interacciones relacionadas con amlodipina

Uso concomitante que requiere precaución

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante con el inhibidor del CYP3A4 eritromicina en pacientes jóvenes y diltiazem en pacientes de edad avanzada respectivamente, la concentración plasmática de amlodipina aumentó el 22 % y el 50 %, respectivamente. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta. No puede descartarse que inhibidores potentes del CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de amlodipina en niveles superiores que diltiazem. Amlodipina debe utilizarse con precaución junto con inhibidores del CYP3A4. Sin embargo, no se han descrito efectos adversos atribuibles a esta interacción.

Inductores del CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Pomelo y zumo de pomelo

La administración concomitante de 240 ml de zumo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no mostró un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas del amlodipina. Aun así, no está recomendado el uso concomitante de amlodipina y zumo de pomelo en pacientes puesto que la biodisponibilidad del amlodipina puede aumentar en algunos de ellos y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Tacrolimus

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipina pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



administración de amlodipina en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0%-40%).

Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipina, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

Simvastatina

La administración concomitante de dosis múltiples de amlodipina con simvastatina 80 mg dio lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77 % en comparación con simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que reciben amlodipina, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

Amlodipina ha sido administrado de forma segura con digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona), cimetidina, antibióticos y medicamentos hipoglucemiantes orales. Cuando se utilizó en combinación amlodipina y sildenafil cada agente ejerció su efecto hipotensor independientemente.

La administración de clortalidona puede afectar la acción de los siguientes medicamentos:

Sales de litio: los diuréticos pueden reducir la excreción de litio, lo que aumenta los niveles séricos de litio. Dado que los diuréticos aumentan los niveles séricos de litio, en los pacientes que reciben, simultáneamente, terapia con litio y clortalidona, se deben controlar los niveles séricos de litio. En los casos en que el litio induce poliuria, los diuréticos pueden ejercer un efecto antidiurético paradójico.

Derivados de Curare (bloqueadores neuromusculares): la hipopotasemia inducida por diuréticos potencia la acción neuromuscular bloqueante de los derivados de curare.

Medicamentos antihipertensivos: los diuréticos potencian la acción de los fármacos antihipertensivos (por ejemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA).

Agentes antidiabéticos: puede ser necesario ajustar la dosificación de insulina y agentes antidiabéticos orales debido al riesgo de una reducción en el efecto hipoglucemiante

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



causado por la posible reducción de la liberación de insulina por el páncreas debido al efecto hipopotasémico.

Digital: la hipocalcemia inducida por tiazida o la hipomagnesemia pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálico.

Allopurinol: la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Diazóxido: la administración concurrente de diuréticos tiazídicos puede potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Agentes citotóxicos (p. Ej., Ciclofosfamida, metotrexato): la administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Sales de calcio y vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio debido a la inhibición de la excreción urinaria.

La acción de la clortalidona puede verse afectada por la administración de los siguientes medicamentos:

Corticosteroides, ACTH, agonistas β_2 , anfotericina y carbenoxolona: el efecto hipocalémico de los diuréticos puede verse potenciado por los corticosteroides, la ACTH, los agonistas β_2 , la anfotericina y la carbenoxolona.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: la administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) puede reducir la actividad diurética y antihipertensiva de los diuréticos; ha habido informes aislados de un deterioro de la función renal en pacientes predisuestos.

Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno): la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídico puede aumentar con agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno), aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Resinas de intercambio aniónico (p. Ej., Colestiramina): la absorción de los diuréticos tiazídicos está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina. Se puede esperar una disminución en el efecto farmacológico.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de Amlodipina/Telmisartán/Clortalidona es un comprimido al día.

Amlodipina/Telmisartan/Clortalidona 5 mg/80/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 5 mg o Telmisartan 80 mg o Clortalidona 12,5 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 10 mg/80 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 10 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 12,5 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 5 mg/80 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 5 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 25 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan /Clortalidona 10 mg/80 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 10 mg, telmisartan 80 mg o clortalidona 25 mg solos.

Amlodipina/Telmisartan/Clortalidona puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipina, telmisartan, Clortalidona) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática Amlodipina/Telmisartán/Clortalidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Debe tenerse precaución cuando se administre Amlodipina/Telmisartán /Clortalidona a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos.

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Amlodipina/Telmisartan/Clortalidona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013755 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.4.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva asociación sin fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2021, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el alcance allegado con radicado 20221115478, corresponde a un análisis *post-hoc* del estudio TRIUMPH, en el que se evalúa la variable tiempo en obtener el control de tensión arterial propuesto, análisis que no desvirtúa los cuestionamientos realizados por la Sala al mencionado estudio. Por tanto, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta 15 de 2021 numeral 3.1.4.1, en el sentido de recomendar negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.3 VICKZZZ CÁPSULAS

Expediente : 20228058
Radicado : 20221094537
Fecha : 24/05/2022
Interesado : PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 50 mg de Difenhidramina clorhidrato

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones:

Auxiliar en el insomnio ocasional.
Inductor del sueño.

Contraindicaciones:

- No se utilice si es alérgico a la difenhidramina. No se utilice con otros antihistamínicos, incluidos los que se usan para la piel y en medicamentos para la tos y el resfriado.
- Consulte a un médico antes de usarlo si tiene glaucoma de ángulo estrecho (una forma de aumento de la presión en el ojo).
- Consulte a un médico antes de usarlo si tiene agrandamiento de la próstata o dificultad para orinar.
- Consulte a un médico antes de usar si tiene problemas respiratorios como enfisema, asma, bronquitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Precauciones y Advertencias:

- Si está embarazada o en período de lactancia consulte a su médico antes de su uso.
- Suspenda el uso de este producto y consulte a su médico si el insomnio persiste por más de dos semanas. El insomnio puede ser síntoma de enfermedades subyacentes.
- No conduzca ni maneje maquinaria si experimenta somnolencia, mareos o visión borrosa.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Este medicamento contiene Azul N°1, que puede producir reacciones alérgicas.
- En caso de sobredosis solicitar asistencia médica o contactar al centro de toxicología más cercano.
- Puede causar somnolencia marcada, el alcohol, los sedantes y los tranquilizantes pueden aumentar el efecto de la somnolencia.

Reacciones adversas:

Puede presentarse sequedad de boca y mucosas, mareo, nerviosismo o visión borrosa

Interacciones

- Cuando utilice este producto evitar ingerir bebidas alcohólicas.
Consultar con su médico o farmacéutico antes de usar si usted está tomando otros medicamentos como sedantes o tranquilizantes

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula blanda (50 mg) una vez al día a la hora de acostarse si es necesario o según las indicaciones del médico.
- No exceder de la dosis establecida o frecuencia de dosificación.

Condición de venta: venta libre

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir Versión V.1. allegado mediante radicado No. 20221094537

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presentó escasos resúmenes de ensayos clínicos en el Formato de Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva para Medicamentos de Síntesis - SEMNIMB y no allega información que desvirtúe lo conceptuado en ocasiones anteriores sobre el principio activo Difenhidramina Clorhidrato en las indicaciones propuestas (Ejemplo: Acta 01 de 2022 SEM numeral 3.1.6.3), por un balance desfavorable de eficacia y seguridad.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RIXAM® ACIDO TRANEXÁMICO 650MG

Expediente : 20178272
Radicado : 20201058480 / 20201109322 / 20201239367 / 20201257822 /
20211173123
Fecha : 27/08/2021
Interesado : SCANDINAVIA PHARMA LTDA

Composición: Cada comprimido contiene 650 mg de Ácido tranexámico

Forma farmacéutica: Comprimido

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones:

Uso a corto plazo para la hemorragia o el riesgo de hemorragia en casos de aumento de la fibrinólisis o la fibrinogenólisis tal como sucede en la menorragia.

Contraindicaciones

ÁCIDO TRANEXÁMICO 650 MG está contraindicado en pacientes que presentan o han presentado hipersensibilidad al ácido tranexámico o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Pacientes que se encuentran utilizando anticoncepción hormonal combinada

El uso de ácido tranexámico está contraindicado también si el paciente presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Enfermedad tromboembólica activa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis cerebral)
- Antecedentes de trombosis o tromboembolismo, incluida la vena retiniana u oclusión arterial.
- Riesgo intrínseco de trombosis o tromboembolismo (por ejemplo, enfermedad valvular trombogénica, enfermedad del ritmo cardíaco trombogénico o hipercoagulopatía).
- Se han notificado casos de trombosis venosa y arterial o tromboembolismo, así como casos de oclusiones de la arteria retiniana y de la vena retiniana, con ácido tranexámico.

Precauciones y Advertencias

Riesgo tromboembólico

Uso concomitante de anticonceptivos hormonales

Se sabe que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, así como las trombosis arteriales, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Debido a que el ácido tranexámico es antifibrinolítico, el riesgo de tromboembolismo venoso, así como las trombosis arteriales como el accidente cerebrovascular, puede aumentar aún más cuando se administran anticonceptivos hormonales con ácido tranexámico. Esto es especialmente preocupante en mujeres obesas o que fuman cigarrillos, especialmente en fumadores mayores de 35 años.

Las mujeres que usaron anticoncepción hormonal fueron excluidas de los ensayos clínicos que apoyan la seguridad y eficacia de ácido tranexámico, y no hay datos de ensayos clínicos sobre el riesgo de eventos trombóticos con el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales. Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización en los EE. UU. De eventos trombóticos venosos y arteriales en mujeres que han usado ácido tranexámico concomitantemente con anticonceptivos

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hormonales de combinación. Por este motivo, el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales combinados está contraindicado.

Concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti- inhibidor
El ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti-inhibidor porque el riesgo de trombosis puede aumentar.

Ácido retinoico trans (tretinoína oral)

Tenga cuidado al prescribir ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman Ácido retinoico para la inducción de la remisión debido a la posible exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico.

Efectos oculares

Se ha notificado oclusión venosa y arterial retiniana en pacientes que usan ácido tranexámico. Se debe instruir a los pacientes para que informen los síntomas visuales y oculares con prontitud. En el caso de tales síntomas, se debe instruir a los pacientes para que suspendan el ácido tranexámico de inmediato y deben ser remitidos a un oftalmólogo para una evaluación oftalmológica completa, incluido el examen retiniano con dilatación, para excluir la posibilidad de oclusión venosa o arterial retiniana.

Reacción alérgica grave

Se notificó un caso de reacción alérgica grave a ácido tranexámico en los ensayos clínicos, que involucró a un sujeto que experimentó disnea, estrechamiento de la garganta y enrojecimiento facial que requirieron tratamiento médico de emergencia. También se ha informado un caso de shock anafiláctico en la literatura, que involucra a un paciente que recibió un bolo intravenoso de ácido tranexámico.

Hemorragia subaracnoidea

El edema cerebral y el infarto cerebral pueden ser causados por el uso de ácido tranexámico en mujeres con hemorragia subaracnoidea.

Conjuntivitis leñosa

Se ha informado conjuntivitis leñosa en pacientes que toman ácido tranexámico. La conjuntivitis se resolvió tras el cese de este medicamento.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos son dolor de cabeza, signos y síntomas nasales, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor en las articulaciones, calambres musculares, migraña, anemia y fatiga.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Luego de la comercialización se han informado los siguientes efectos adversos en pacientes que recibieron ácido tranexámico para diversas indicaciones: náuseas, vómitos y diarrea, reacciones alérgicas de la piel, Shock anafiláctico y reacciones anafilácticas. Eventos tromboembólicos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis cerebral, necrosis cortical renal aguda, y obstrucción de la arteria y la vena retinales centrales); los casos han sido asociado con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales combinados. Deterioro de la visión del color y otros trastornos visuales y mareos

Interacciones

No se realizaron estudios de interacción farmacológica con ácido tranexámico.

Anticonceptivos hormonales

Debido a que ácido tranexámico es antifibrinolítico, el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y ácido tranexámico pueden exacerbar aún más el riesgo trombótico asociado con la combinación de anticonceptivos hormonales. Por este motivo, el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales combinados está contraindicado.

Activadores de plasminógeno tisular

La terapia concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir la eficacia tanto de ácido tranexámico como de activadores de plasminógeno tisular. Por lo tanto, se debe tener cuidado si una mujer que está en tratamiento con ácido tranexámico requiere activadores de plasminógeno tisular.

Concentrados de factor IX complejos o concentrados de coagulante anti- inhibidor

El ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti-inhibidor porque el riesgo de trombosis puede aumentar.

Ácido trans retinoico (tretinoína oral)

Tenga cuidado al prescribir ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman ácido retinoico para la inducción de remisión, debido a la posible exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Ácido tranexámico 650 mg en mujeres con función renal normal es de dos tabletas de 650 mg tomados por vía oral, tres veces al día (3900 mg / día) durante un máximo de 5 días durante la menstruación mensual. Ácido tranexámico 650 mg puede

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administrarse sin tener en cuenta las comidas. Las tabletas deben tragarse enteros y no deben masticarse o romperse.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Es necesario ajustar la dosis en pacientes con una concentración de creatinina sérica superior a 1,4 mg / dL.

Ácido tranexámico 650 mg		
Creatinina sérica (mg/dL)	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Cr entre 1.4 y \leq 2.8	1300 mg (2 tabletas de 650 mg) dos veces al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	2600 mg
Cr entre 2.8 y \leq 5.7	1300 mg (2 tabletas de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	1300 mg
Cr de 5.7	650 mg (1 tableta de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	650 mg

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del ácido tranexámico. Debido a que solo una pequeña fracción del fármaco se metaboliza, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso geriátrico

Ácido tranexámico 650 mg está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para ser utilizado por mujeres posmenopáusicas.

Población pediátrica

Ácido tranexámico 650 mg está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para su uso en niñas antes de la menarca. Basado en un estudio farmacocinético

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en 20 mujeres adolescentes, de 12 a 16 años, no es necesario ajustar la dosis en la población adolescente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021034338 de 13 de agosto de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la obtención de registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que basada en la evaluación del nivel del riesgo, recomienda incluir el principio activo ácido tranexámico dentro del Anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016, listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia. Adicionalmente, para el desarrollo del estudio debe tener en cuenta los lineamientos establecidos en guías internacionales. El producto de referencia Lysteda de Ferring Pharmaceuticals Inc.

De acuerdo a lo anterior, la aprobación del presente producto estará condicionado a la presentación de los estudios de Bioequivalencia, una vez cuente con los lotes industriales de acuerdo a lo indicado en el recurso de reposición.

3.1.6.2 ENDOLUCINBETA 40 GBQ/ML PRECURSOR RADIOFARMACÉUTICO EN SOLUCIÓN

Expediente : 20233585
Radicado : 20211043996 / 20211233712
Fecha : 05/11/2021
Interesado : SELIG DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada vial de 10 ml contiene una actividad que oscila entre 8-150 GBq, lo que se corresponde con 1,9-37 microgramos de lutecio (177Lu), en la fecha y hora de calibración. El volumen es de 0,2 – 3,75 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



EndolucinBeta es un precursor radiofarmacéutico y no está destinado al uso directo en pacientes. Solo debe usarse para el marcaje radioactivo de las moléculas portadoras que hayan sido desarrolladas y autorizadas específicamente para el marcaje radioactivo con cloruro de lutecio (^{177}Lu).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo confirmado, sospecha de embarazo, o cuando no se ha descartado el embarazo (ver sección 4.6).

Si desea información sobre las contraindicaciones concretas de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) preparados mediante el marcaje radioactivo con EndolucinBeta, consulte la ficha técnica/prospecto de cada medicamento concreto que vaya a ser marcado radioactivamente.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación de la relación beneficio/riesgo individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido. EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente, sino que debe emplearse para el marcaje radioactivo de moléculas portadoras, como anticuerpos monoclonales, péptidos, vitaminas u otros sustratos.

Insuficiencia renal y trastornos hematológicos

Es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes, ya que es posible que haya un aumento de la exposición a la radiación. Se recomienda realizar evaluaciones dosimétricas individuales de la radiación en órganos específicos, que pueden no ser el órgano diana del tratamiento.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda

Se han observado casos de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu) de tumores neuroendocrinos (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al considerar

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el balance beneficio/riesgo, especialmente en pacientes con posibles factores de riesgo como exposición previa agentes quimioterapéuticos (como fármacos alquilantes).

Mielosupresión

Puede producirse anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia y, con menor frecuencia, neutropenia durante el tratamiento con ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu). La mayoría de los acontecimientos son leves y transitorios, pero en algunos casos los pacientes han necesitado transfusiones de sangre y de plaquetas. En algunos pacientes, puede verse afectada más de una línea celular y se ha descrito pancitopenia que hace necesaria la interrupción del tratamiento. Se debe realizar un hemograma al inicio y supervisarlos regularmente durante el tratamiento, de acuerdo con las guías clínicas.

Irradiación renal

El riñón excreta análogos de somatostatina marcados radiactivamente. Se ha notificado nefropatía por radiación tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos en tumores neuroendocrinos utilizando otros radioisótopos. La función renal, incluida la tasa de filtración glomerular (TFG), se debe evaluar al inicio y durante el tratamiento, y se debe considerar la protección renal, de acuerdo con las guías clínicas del medicamento radiomarcado.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en la experiencia poscomercialización y en los datos publicados en pacientes con metástasis hepáticas sometidos a tratamiento con terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu) para tumores neuroendocrinos. La función hepática se debe controlar de forma regular durante el tratamiento. Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes afectados.

Síndromes de liberación hormonal

Se han notificado crisis carcinoides y otros síndromes asociados con la liberación de hormonas de tumores neuroendocrinos funcionales tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu), lo que puede estar relacionado con la irradiación de células tumorales. Los síntomas notificados incluyen enrojecimiento y diarrea asociados a hipotensión. Se debe considerar la observación de pacientes por hospitalización durante la noche en algunos casos (p.ej. pacientes con mal control farmacológico de los síntomas). En caso de crisis hormonales, los tratamientos pueden incluir: análogos de somatostatina a dosis altas por vía intravenosa, líquidos por vía intravenosa, corticosteroides y corrección de trastornos electrolíticos en pacientes con diarrea y/o vómitos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral después del tratamiento con ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu). Los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y carga tumoral elevada pueden correr un mayor riesgo y deben ser tratados con mayor precaución. La función renal, así como el equilibrio hidroelectrolítico, deben ser evaluados al inicio y durante el tratamiento.

Extravasación

Se han notificado casos de extravasación de ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu) durante el periodo de farmacovigilancia. En caso de extravasación, la perfusión del medicamento se suspenderá de inmediato, y se informará sin demora al médico de medicina nuclear y al radiofarmacéutico. El caso se gestionará de conformidad con los protocolos locales.

Protección radiológica

La aproximación a la fuente puntual muestra que la tasa de dosis media experimentada 20 horas después de la administración de una dosis de 7,3 GBq de radiofármaco marcado con EndolucinBeta (radioactividad residual 1,5 GBq) por una persona a 1 m de distancia del centro del cuerpo del paciente con un radio abdominal de 15 cm, es de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Duplicar la distancia al paciente a 2 metros reduce la tasa de dosis en un factor de entre 4 y 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. La misma dosis en un paciente con un radio abdominal de 25 cm proporciona una tasa de dosis a 1 metro de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. El umbral aceptado generalmente para el alta hospitalaria de un paciente tratado es de 20 $\mu\text{Sv/h}$.

En la mayoría de los países, el límite de exposición para el personal hospitalario está establecido, igual que para el público general, en 1 mSv/año. Si se toma como media la tasa de dosis de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, esto permite al personal hospitalario trabajar aproximadamente 300 horas/año en contacto estrecho con pacientes tratados con radiofármacos marcados con EndolucinBeta sin llevar protección contra la radiación. Por supuesto, se espera que el personal de medicina nuclear lleve la protección estándar contra la radiación.

Se debe informar a cualquier otra persona que se encuentre en contacto estrecho del paciente tratado sobre las posibilidades de reducir su exposición a la radiación que emite el paciente.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si desea más información sobre advertencias y precauciones especiales de empleo de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu), consulte también la ficha técnica/prospecto del medicamento que va a ser marcado radioactivamente.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para consultar las precauciones especiales para parientes, cuidadores y personal hospitalario ver la sección 6.6.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) preparado por marcaje radioactivo con EndolucinBeta dependerán del medicamento específico que se esté utilizando. Esta información se recoge en la ficha técnica/prospecto del medicamento que se va a radiomarcarse.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede incrementar la incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario asegurar que los riesgos de la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

Las reacciones adversas se clasifican en grupos de acuerdo a la convención MedDRA sobre frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia

Frecuente: neutropenia

Frecuencia no conocida: pancitopenia

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: Crisis carcinoide

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas, vómitos Frecuencia no conocida: boca seca

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuentes: citopenia refractaria con displasia multilineal (Síndrome mielodisplásico) (ver sección 4.4)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco frecuentes: leucemia mieloide aguda (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: alopecia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado boca seca en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en tratamiento con ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu) dirigidos contra el PSMA (antígeno de membrana prostático específico) y esta reacción adversa ha sido transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se ha observado alopecia, descrita como leve y temporal, en los pacientes que reciben terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu) en tumores neuroendocrinos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones entre el cloruro de lutecio (^{177}Lu) y otros medicamentos.

Si desea más información sobre las interacciones asociadas al uso de medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu), consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a ser marcado radioactivamente.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si desea más información sobre el uso pediátrico de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a marcarse radioactivamente.

Forma de administración

EndolucinBeta se emplea para el marcaje radioactivo in vitro de medicamentos, que posteriormente se administran por la vía autorizada.

EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen). Antes de administrar los medicamentos marcados con ^{177}Lu , debe descartarse el embarazo usando una prueba adecuada/validada.

Embarazo

El uso de medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) está contraindicado en caso de embarazo confirmado, sospecha de embarazo, o cuando no se ha descartado el embarazo, debido al riesgo de la radiación ionizante para el feto (ver sección 4.3).

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una mujer lactante, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que la madre haya terminado la lactancia y debe plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más apropiado, teniendo en cuenta la excreción de radioactividad en la leche materna. Si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

Fertilidad

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



De acuerdo con los estudios publicados y adoptando un enfoque conservador (dosis máxima de 10 GBq, valores medios de rendimiento de marcaje y ninguna medida adicional), se puede considerar que los medicamentos marcados con ^{177}Lu no provocan toxicidad reproductiva, incluidos daños espermatogénicos en los testículos masculinos o daños genéticos en los testículos masculinos y ovarios femeninos.

Puede encontrarse más información específica sobre el uso de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) en relación con la fertilidad en la ficha técnica del medicamento a marcar radioactivamente.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La dosis de radiación recibida por los distintos órganos tras la administración intravenosa de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) dependerá de la molécula específica que se va a marcar radioactivamente.

La información sobre la dosimetría de la radiación de cada medicamento distinto tras la administración de la preparación marcada radioactivamente puede consultarse en el Resumen de las características del producto/prospecto del medicamento específico a marcar radioactivamente.

A continuación, se presenta una tabla dosimétrica para evaluar la contribución del lutecio (^{177}Lu) no conjugado a la dosis de radiación, tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) o por una inyección intravenosa accidental de EndolucinBeta.

Las estimaciones dosimétricas se basaron en un estudio de biodistribución en ratas realizado según el folleto del Comité MIRD n° 16 y los cálculos se realizaron utilizando el paquete de software OLINDA 1.1. Las mediciones se realizaron al cabo de 5 minutos, 1 hora, 12 horas, 2 días, 7 días y 28 días.

Tabla 2: Dosis estimadas de radiación absorbida en órganos y dosis efectivas (mSv/MBq) después de la administración intravenosa accidental de $^{177}\text{LuCl}_3$ en diversos grupos de edad en humanos, basándose en datos recopilados en ratas (n = 24)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Órgano	Dosis absorbida por unidad de radioactividad administrada (mSv/MBq)				
	Adultos (73,7 kg)	15 años de edad (56,8 kg)	10 años de edad (33,2 kg)	5 años de edad (19,8 kg)	1 año de edad (9,7 kg)
Adrenales	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Cerebro	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Mamas	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Pared vesícula biliar	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Pared del intestino grueso descendente	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Intestino delgado	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Pared del estómago	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Pared del intestino grueso ascendente	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Pared cardíaca	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Riñones	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Hígado	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Pulmones	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Músculo	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Ovarios	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Páncreas	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Médula ósea roja	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Células osteogénicas	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Piel	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Bazo	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testículos	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Timo	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tiroides	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Pared de la vejiga urinaria	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Útero	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Resto del cuerpo	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

La dosis efectiva para un adulto de 73,7 kg por la inyección intravenosa accidental de una actividad de 1 GBq sería de 534 mSv.

EndolucinBeta solo debe ser utilizado por especialistas con experiencia en el marcaje radioactivo in vitro.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología

La cantidad de EndolucinBeta necesaria para el marcaje radioactivo y la cantidad de medicamento marcado radiactivamente con lutecio (^{177}Lu) que posteriormente se administra dependerán del medicamento marcado radioactivamente y el uso a que esté destinado. Consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento concreto que vaya a marcarse radioactivamente.

Población pediátrica

Si desea más información sobre el uso pediátrico de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a marcarse radioactivamente.

Forma de administración

EndolucinBeta se emplea para el marcaje radioactivo in vitro de medicamentos, que posteriormente se administran por la vía autorizada.

EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Condición de venta: Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013756 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.6.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva concentración sin fines de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211233712
- Información para Prescribir Versión 2 allegado mediante radicado No. 20211233712

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

Composición:

Cada vial de 10 ml contiene una actividad que oscila entre 8-150 GBq, lo que se corresponde con 1,9-37 microgramos de lutecio (^{177}Lu), en la fecha y hora de calibración. El volumen es de 0,2 – 3,75 ml.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

EndolucinBeta es un precursor radiofarmacéutico y no está destinado al uso directo en pacientes. Solo debe usarse para el marcaje radioactivo de las moléculas portadoras que hayan sido desarrolladas y autorizadas específicamente para el marcaje radioactivo con cloruro de lutecio (177Lu).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo confirmado, sospecha de embarazo, o cuando no se ha descartado el embarazo (ver sección 4.6).

Si desea información sobre las contraindicaciones concretas de los medicamentos marcados con lutecio (177Lu) preparados mediante el marcaje radioactivo con EndolucinBeta, consulte la ficha técnica/prospecto de cada medicamento concreto que vaya a ser marcado radioactivamente.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Justificación de la relación beneficio/riesgo individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener el efecto terapéutico requerido. EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente, sino que debe emplearse para el marcaje radioactivo de moléculas portadoras, como anticuerpos monoclonales, péptidos, vitaminas u otros sustratos.

Insuficiencia renal y trastornos hematológicos

Es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes, ya que es posible que haya un aumento de la exposición a la radiación. Se recomienda realizar evaluaciones dosimétricas individuales de la radiación en órganos específicos, que pueden no ser el órgano diana del tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda

Se han observado casos de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu) de tumores neuroendocrinos (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al considerar el balance beneficio/riesgo, especialmente en pacientes con posibles factores de riesgo como exposición previa agentes quimioterapéuticos (como fármacos alquilantes).

Mielosupresión

Puede producirse anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia y, con menor frecuencia, neutropenia durante el tratamiento con ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu). La mayoría de los acontecimientos son leves y transitorios, pero en algunos casos los pacientes han necesitado transfusiones de sangre y de plaquetas. En algunos pacientes, puede verse afectada más de una línea celular y se ha descrito pancitopenia que hace necesaria la interrupción del tratamiento. Se debe realizar un hemograma al inicio y supervisarlos regularmente durante el tratamiento, de acuerdo con las guías clínicas.

Irradiación renal

El riñón excreta análogos de somatostatina marcados radiactivamente. Se ha notificado nefropatía por radiación tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos en tumores neuroendocrinos utilizando otros radioisótopos. La función renal, incluida la tasa de filtración glomerular (TFG), se debe evaluar al inicio y durante el tratamiento, y se debe considerar la protección renal, de acuerdo con las guías clínicas del medicamento radiomarcado.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en la experiencia poscomercialización y en los datos publicados en pacientes con metástasis hepáticas sometidos a tratamiento con terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu) para tumores neuroendocrinos. La función hepática se debe controlar de forma regular durante el tratamiento. Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes afectados.

Síndromes de liberación hormonal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado crisis carcinoides y otros síndromes asociados con la liberación de hormonas de tumores neuroendocrinos funcionales tras la terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (^{177}Lu), lo que puede estar relacionado con la irradiación de células tumorales. Los síntomas notificados incluyen enrojecimiento y diarrea asociados a hipotensión. Se debe considerar la observación de pacientes por hospitalización durante la noche en algunos casos (p.ej. pacientes con mal control farmacológico de los síntomas). En caso de crisis hormonales, los tratamientos pueden incluir: análogos de somatostatina a dosis altas por vía intravenosa, líquidos por vía intravenosa, corticosteroides y corrección de trastornos electrolíticos en pacientes con diarrea y/o vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral después del tratamiento con ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu). Los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y carga tumoral elevada pueden correr un mayor riesgo y deben ser tratados con mayor precaución. La función renal, así como el equilibrio hidroelectrolítico, deben ser evaluados al inicio y durante el tratamiento.

Extravasación

Se han notificado casos de extravasación de ligandos marcados con lutecio (^{177}Lu) durante el periodo de farmacovigilancia. En caso de extravasación, la perfusión del medicamento se suspenderá de inmediato, y se informará sin demora al médico de medicina nuclear y al radiofarmacéutico. El caso se gestionará de conformidad con los protocolos locales.

Protección radiológica

La aproximación a la fuente puntual muestra que la tasa de dosis media experimentada 20 horas después de la administración de una dosis de 7,3 GBq de radiofármaco marcado con EndolucinBeta (radioactividad residual 1,5 GBq) por una persona a 1 m de distancia del centro del cuerpo del paciente con un radio abdominal de 15 cm, es de $3,5 \mu\text{Sv/h}$. Duplicar la distancia al paciente a 2 metros reduce la tasa de dosis en un factor de entre 4 y $0,9 \mu\text{Sv/h}$. La misma dosis en un paciente con un radio abdominal de 25 cm proporciona una tasa de dosis a 1 metro de $2,6 \mu\text{Sv/h}$. El umbral aceptado generalmente para el alta hospitalaria de un paciente tratado es de $20 \mu\text{Sv/h}$.

En la mayoría de los países, el límite de exposición para el personal hospitalario está establecido, igual que para el público general, en 1 mSv/año . Si se toma como media la tasa de dosis de $3,5 \mu\text{Sv/h}$, esto permite al personal hospitalario trabajar

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



aproximadamente 300 horas/año en contacto estrecho con pacientes tratados con radiofármacos marcados con EndolucinBeta sin llevar protección contra la radiación. Por supuesto, se espera que el personal de medicina nuclear lleve la protección estándar contra la radiación.

Se debe informar a cualquier otra persona que se encuentre en contacto estrecho del paciente tratado sobre las posibilidades de reducir su exposición a la radiación que emite el paciente.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si desea más información sobre advertencias y precauciones especiales de empleo de los medicamentos marcados con lutecio (177Lu), consulte también la ficha técnica/prospecto del medicamento que va a ser marcado radioactivamente.

Para consultar las precauciones especiales para parientes, cuidadores y personal hospitalario ver la sección 6.6.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (177Lu) preparado por marcaje radioactivo con EndolucinBeta dependerán del medicamento específico que se esté utilizando. Esta información se recoge en la ficha técnica/prospecto del medicamento que se va a radiomarcarse.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la exposición terapéutica puede incrementar la incidencia de cáncer y mutaciones. En todos los casos es necesario asegurar que los riesgos de la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

Las reacciones adversas se clasifican en grupos de acuerdo a la convención MedDRA sobre frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia

Frecuente: neutropenia

Frecuencia no conocida: pancitopenia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: Crisis carcinoide

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos gastrointestinales:

**Muy frecuentes: náuseas, vómitos Frecuencia no conocida: boca seca
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):**

Frecuentes: citopenia refractaria con displasia multilínaje (Síndrome mielodisplásico) (ver sección 4.4)

Poco frecuentes: leucemia mieloide aguda (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: alopecia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado boca seca en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en tratamiento con ligandos marcados con lutecio (177Lu) dirigidos contra el PSMA (antígeno de membrana prostático específico) y esta reacción adversa ha sido transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se ha observado alopecia, descrita como leve y temporal, en los pacientes que reciben terapia radionucleídica de receptores peptídicos marcados con lutecio (177Lu) en tumores neuroendocrinos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones entre el cloruro de lutecio (177Lu) y otros medicamentos.

Si desea más información sobre las interacciones asociadas al uso de medicamentos marcados con lutecio (177Lu), consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a ser marcado radioactivamente.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Si desea más información sobre el uso pediátrico de los medicamentos marcados con lutecio (177Lu) consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a marcarse radioactivamente.

Forma de administración

EndolucinBeta se emplea para el marcaje radioactivo in vitro de medicamentos, que posteriormente se administran por la vía autorizada.

EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc.), se deben ofrecer a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen). Antes de administrar los medicamentos marcados con 177Lu, debe descartarse el embarazo usando una prueba adecuada/validada.

Embarazo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso de medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) está contraindicado en caso de embarazo confirmado, sospecha de embarazo, o cuando no se ha descartado el embarazo, debido al riesgo de la radiación ionizante para el feto (ver sección 4.3).

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una mujer lactante, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que la madre haya terminado la lactancia y debe plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más apropiado, teniendo en cuenta la excreción de radioactividad en la leche materna. Si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

Fertilidad

De acuerdo con los estudios publicados y adoptando un enfoque conservador (dosis máxima de 10 GBq, valores medios de rendimiento de marcaje y ninguna medida adicional), se puede considerar que los medicamentos marcados con ^{177}Lu no provocan toxicidad reproductiva, incluidos daños espermatogénicos en los testículos masculinos o daños genéticos en los testículos masculinos y ovarios femeninos.

Puede encontrarse más información específica sobre el uso de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) en relación con la fertilidad en la ficha técnica del medicamento a marcar radioactivamente.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La dosis de radiación recibida por los distintos órganos tras la administración intravenosa de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) dependerá de la molécula específica que se va a marcar radioactivamente.

La información sobre la dosimetría de la radiación de cada medicamento distinto tras la administración de la preparación marcada radioactivamente puede consultarse en el Resumen de las características del producto/prospecto del medicamento específico a marcar radioactivamente.

A continuación, se presenta una tabla dosimétrica para evaluar la contribución del lutecio (^{177}Lu) no conjugado a la dosis de radiación, tras la administración de un medicamento marcado con lutecio (^{177}Lu) o por una inyección intravenosa accidental de EndolucinBeta.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las estimaciones dosimétricas se basaron en un estudio de biodistribución en ratas realizado según el folleto del Comité MIRD nº 16 y los cálculos se realizaron utilizando el paquete de software OLINDA 1.1. Las mediciones se realizaron al cabo de 5 minutos, 1 hora, 12 horas, 2 días, 7 días y 28 días.

Tabla 2: Dosis estimadas de radiación absorbida en órganos y dosis efectivas (mSv/MBq) después de la administración intravenosa accidental de $^{177}\text{LuCl}_3$ en diversos grupos de edad en humanos, basándose en datos recopilados en ratas (n = 24)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Órgano	Dosis absorbida por unidad de radioactividad administrada (mSv/MBq)				
	Adultos (73,7 kg)	15 años de edad (56,8 kg)	10 años de edad (33,2 kg)	5 años de edad (19,8 kg)	1 año de edad (9,7 kg)
Adrenales	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Cerebro	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Mamas	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Pared vesícula biliar	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Pared del intestino grueso descendente	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Intestino delgado	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Pared del estómago	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Pared del intestino grueso ascendente	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Pared cardíaca	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Riñones	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Hígado	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Pulmones	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Músculo	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Ovarios	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Páncreas	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Médula ósea roja	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Células osteogénicas	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Piel	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Bazo	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testículos	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Timo	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tiroides	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Pared de la vejiga urinaria	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Útero	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Resto del cuerpo	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

La dosis efectiva para un adulto de 73,7 kg por la inyección intravenosa accidental de una actividad de 1 GBq sería de 534 mSv.

EndolucinBeta solo debe ser utilizado por especialistas con experiencia en el marcaje radioactivo in vitro.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología

La cantidad de EndolucinBeta necesaria para el marcaje radioactivo y la cantidad de medicamento marcado radiactivamente con lutecio (^{177}Lu) que posteriormente se administra dependerán del medicamento marcado radioactivamente y el uso a que esté destinado. Consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento concreto que vaya a marcarse radioactivamente.

Población pediátrica

Si desea más información sobre el uso pediátrico de los medicamentos marcados con lutecio (^{177}Lu) consulte la ficha técnica/prospecto del medicamento que vaya a marcarse radioactivamente.

Forma de administración

EndolucinBeta se emplea para el marcaje radioactivo in vitro de medicamentos, que posteriormente se administran por la vía autorizada.

EndolucinBeta no se debe administrar directamente al paciente.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Condición de venta: Uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10 y 1.2.0.0.N20, la Sala aclara que existen dos presentaciones una con 2 ml que tiene una actividad que oscila entre 3 – 80 GBq y otra con 10 ml que tiene una actividad que oscila entre 8-150 GBq.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión 2 allegados mediante radicado No. 20211233712.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 TRAMADOL+ACETAMINOFEN 37,5 MG/ 325 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19977328
Radicado : 20221090316
Fecha : 19/05/2022
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada tableta recubierta contiene tramadol clorhidrato 37.50000 mg, acetaminofén 325.00000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico. Esta indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria. Cianosis asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la mao o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Epilepsia no controlada con tratamiento. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para paciente Versión CO _ Acetaminofén_ 325mg _Tramadol _ 37.5mg _ tab_PIL_L. Fecha de revisión: 25 de enero 2022 allegado mediante radicado No. 20221090316
- Información para prescribir versión CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_ 37.5mg _ tab_PI_L. Fecha de revisión: 25 de enero 2022 allegado mediante radicado No. 20221090316

Nueva dosificación

Posología

La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. Para el tratamiento del dolor, la dosis recomendada es de 1 cápsula cada 4- 6 horas según sea necesario para aliviar el dolor.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población pediátrica

El tratamiento se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia Renal: La experiencia con tramadol sugiere que la alteración de la función renal da como resultado una disminución de la tasa y el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación para que no exceda 2 capsulas cada 12 horas.

Insuficiencia hepática: Tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La utilización de Tramadol/Paracetamol deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Se recomienda una dosis inicial de Tramadol/Paracetamol de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de hidrocloreuro de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día. El intervalo entre dosis no deberá ser menor de 6 horas.

Tramadol/Paracetamol no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver Sección 4.4). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con tramadol/paracetamol como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

Forma de administración

Vía oral.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

Nuevas precauciones o advertencias
Advertencias y precauciones especiales de empleo

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Pueden originarse síntomas de síndrome de abstinencia similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden evitarse por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8), tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física, incluso a dosis terapéuticas. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

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

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

En adultos y adolescentes, de 12 años y mayores.

No se debe exceder la dosis máxima de Tramadol/Paracetamol de 8 comprimidos. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluyendo las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias) o tramadol hidrocloreuro, sin la recomendación de un médico.

- No se recomienda Tramadol/Paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

- No se debe utilizar Tramadol/Paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.

- No se recomienda Tramadol/Paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.

Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con Tramadol/Paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.

- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver Sección 4.5).

- Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Tramadol/Paracetamol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante con medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir Tramadol/Paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus entornos para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

- Metabolismo del CYP2D6:

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población	Prevalencia (%)
Africana/etiope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

Uso postoperatorio en niños:

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

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

Insuficiencia suprarrenal:

Los analgésicos opioides ocasionalmente pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p.ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

- Niños con deterioro de la función respiratoria:

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Síndrome serotoninérgico

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

Tramadol/Paracetamol se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8). Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

Aplica solo para Tramadol:

Síndrome serotoninérgico:

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, en pacientes que reciben tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o tramadol solo (ver secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo de la severidad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele provocar una rápida mejoría.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño:

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA, por sus siglas en inglés) y trastornos respiratorios relacionados con el sueño, hipoxemia. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de forma dependiente de la dosis. En pacientes que presente con CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la combinación de tramadol + acetaminofén son náuseas, mareo y somnolencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Alteraciones de la regulación
	frecuente	cardiovascular (Palpitaciones, taquicardia), arritmia.
Trastornos oculares	Rara	Visión borrosa, miosis, midriasis.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus.
	frecuente	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas.
	Frecuente	Vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
	Poco frecuente	Disfagia, melena
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Escalofríos, dolor torácico
	Muy rara	Abuso
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de transaminasas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	No conocida	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Cefalea, temblores
	Poco frecuente	Contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia
	Rara	Ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.
	No conocida	Falta de coordinación, síncope.

Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.
	Poco frecuente	Depresión, alucinaciones, pesadillas
	Rara	Delirio, dependencia farmacológica.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
	No Conocida	Hipo.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis, prurito.
	Poco frecuente	Reacciones dérmicas (ej., rash, urticaria).
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipertensión, sofocos.
Trastornos del sistema hepático y biliar:	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas hepáticas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o acetaminofén:

Tramadol:

- Hipotensión postural, bradicardia, depresión respiratoria, colapso cardiovascular (tramadol), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/Hiponatremia, insuficiencia suprarrenal, distonía, hipertonía, deficiencia de andrógenos (trastornos de la erección/eyaculación), fatiga.
- La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia. Alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).
- Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
- Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol clorhidrato son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.
- Se han reportado lesiones hepáticas (hepatocelular, mixta o colestásica).
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico, apnea central del sueño (ver sección 4.4)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Desconocido: Hipo

Acetaminofén:

- Los efectos adversos del acetaminofén son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el acetaminofén.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el acetaminofén puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Muy rara: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

No conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia subyacente de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

- Trastornos del sistema inmunológico:

No conocida: shock anafiláctico, angioedema.

- Trastornos cardíacos:

No conocida: Síndrome de Kounis.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No conocida: broncoespasmo.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy rara: eritema, urticaria, rash.

No conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, erupción fija por medicamentos.

- Trastornos hepato biliares

No conocida: hepatitis citolítica, la cual puede producir falla hepática aguda.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresivo sobre el SNC. Se debe limitar la dosis y duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO A selectivos
Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO B selectivos
Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso de petidina, se han observado interacciones que amenazan la vida a nivel del sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No se puede descartar la misma interacción durante el tratamiento con medicamentos que contienen tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Benzodiazepinas

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a los efectos depresores aditivos sobre el sistema nervioso central. Se recomienda limitar la dosis y duración del uso concomitante.

- Alcohol

El uso concomitante con alcohol aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el sistema nervioso central.

La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración del efecto debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

- Tramadol se metaboliza a M1 por CYP2D6. La quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima; de modo que la administración concomitante de quinidina y tramadol da como resultado concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



M1. Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son desconocidas. Los estudios de interacción de fármacos in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el tramadol no tiene efecto sobre el metabolismo de la quinidina."

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

- El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.7).

- Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos, que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto aditivo sobre el sistema nervioso central.

- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno, que pueden provocar un aumento de la depresión a nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

- Se han notificado aumentos del INR con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes con el uso concomitante de Tramadol + Acetaminofén y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

El acetaminofén puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos anti-vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y medicamentos anti-vitamina K deben ser monitoreados para verificar que hay coagulación apropiada y si hay complicaciones por sangrado.

- La administración pre- o post-quirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT₃, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor post-quirúrgico.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede incrementar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, tales como algunos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a la producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. Ocurrirá hepatotoxicidad si este metabolito excede la capacidad normal de unión del glutatión.
- La coadministración de flucloxacilina con acetaminofén puede producir acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico.
- Los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que es improbable la ocurrencia de interacciones clínicamente relevantes con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático.)
- Otros principios activos que se conoce son inhibidores del CYP3A4, tales como ketoconazol o eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente el metabolismo del metabolito O-desmetilado. La relevancia clínica de esta interacción no se ha estudiado.
- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera:

- **No se acepta la modificación de la posología de dosis inicial de dos comprimidos dado que supera lo recomendado para acetaminofén de 500 mg/dosis, conceptualizado por la Sala.**
- **La Sala recuerda al interesado que actualmente cursa un llamado a revisión de oficio en relación a las indicaciones aceptadas para medicamentos que contengan opioides, concepto emitido por la Sala especializada de Medicamentos en el numeral 3.4.3. del Acta N. 10 del 2021, el cual indica que: “(...) La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar que la indicación para la asociación Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides es “Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa”, y la indicación para medicamentos que contengan Analgésicos opioides, como único componente es “Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”. De acuerdo con lo anterior, la Sala llama a revisión de oficio a todos los productos que tengan en su composición la asociación de Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides, y Analgésicos opioides, como único**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



componente, para unificar su información relacionada con las indicaciones. (...)". La Sala invita al interesado a dar respuesta a dicho llamado.

La Sala encuentra incongruente la solicitud de ampliación de grupo etario mientras que en contraindicaciones incluye niños menores de 18 años.

3.1.9.2 ESMERON® 50 MG / 5 ML

Expediente : 1983938
Radicado : 20221093625
Fecha : 23/05/2022
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada vial por 5 mL de solución inyectable contiene 50 mg de bromuro de rocuronio

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones

Indicaciones terapéuticas

Esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y de secuencia rápida, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía.

Esmeron® también está indicado como adyuvante en la unidad de cuidados intensivos (uci) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

Para la población pediátrica: esmeron® está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía en pacientes pediátricos desde neonatos hasta adolescentes.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencia:

Agente paralizante. Causa paro respiratorio. Las instalaciones deben estar disponibles para proveer respiración artificial.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Método apropiado de administración y monitoreo.

Debido a que esmeron® causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

Curarización residual.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha informado curarización residual para esmeron®. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post-operatoria como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente. Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes reversores deben ser considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha informado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a largo plazo en la unidad de cuidado intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la uci, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas.

Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes en la uci en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben ambos agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Uso con suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de esmeron® se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de muerte debido a errores de medicación.

La administración de esmeron® resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del esmeron®

Enfermedad del tracto hepático y/o biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis este debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades hepática y/o biliar y/o falla renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes una acción prolongada se ha observado con dosis 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Enfermedades neuromusculares

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares esmeron® debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la poliomielitis ya que la respuesta a los agentes bloqueadores puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (eaton-lambert) pequeñas dosis de esmeron® pueden tener efectos profundos y esmeron® debería ser titulado para la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas el efecto bloqueador neuromuscular de esmeron® es incrementado y la duración es prologada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares esmeron® puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada para la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de esmeron®

La hipopotasemia (por ejemplo, después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercadmia y caquexia. Alteraciones electrolíticas severas, ph sanguíneo modificado y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

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 02-2022 allegado mediante radicado No. 20221093625
- Información para prescribir versión 02-2022 allegado mediante radicado No. 20221093625

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nueva dosificación

Posología y método de administración

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON® sólo debería ser administrado por, o bajo supervisión de, médicos experimentados que estén familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de ESMERON® debe ser individualizada en cada paciente. Al determinar la dosis se debe tener en cuenta el método de la anestesia y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalados potencian los efectos bloqueadores neuromusculares de ESMERON®. Esta potenciación, sin embargo, llega a ser clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. Por consiguiente, deben hacerse ajustes con ESMERON® administrando dosis de mantenimiento menores a intervalos menos frecuentes o utilizando menores tasas de infusión de ESMERON® durante procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia por inhalación (ver sección 4.5).

Riesgo de errores de medicación: La administración accidental de agentes de bloqueo neuromuscular puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo desenlaces fatales. Almacenar ESMERON® con la tapa y agrafe intactos y en una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto (ver sección 4.4).

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir como guía general para intubación traqueal y relajación muscular para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para el uso en la unidad de cuidados intensivos.

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de 1,0 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para el uso de bromuro de rocuronio durante la inducción de secuencia rápida de anestesia en pacientes sometidas a Cesárea, referirse a la sección 4.6.

Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan observado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio e incrementa la duración de la acción (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,15 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada de larga duración, se deberá disminuir la dosis a 0,075-0,1 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas preferiblemente cuando la altura de la contracción se haya recuperado al 25% de la altura de la contracción de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación del tren de cuatro.

Infusión continua

Si el bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La tasa de infusión debe ajustarse para mantener la respuesta de contracción al 10% de la altura de contracción de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación del tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la tasa de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de 0,3- 0,6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ y bajo anestesia inhalada, la tasa de infusión varía de 0,3- 0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de tasa de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En neonatos (0- 28 días), infantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12- 18 años), la dosis recomendada para intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las tasas de infusión, con la excepción de los niños, son las mismas que para los adultos. Para niños podrían ser necesarias mayores tasas de infusión. En niños se recomiendan las mismas tasas de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta de contracción al 10% de la altura de contracción de control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación del tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de 0,6 mg.kg-1 para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente del método de anestesia utilizado, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de 0,075-0,1 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, y la tasa de infusión recomendada es de 0,3-0,4 mg.kg-1.h-1 (ver Infusión continua). (Ver también sección 4.4.)

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal de 30% o más por arriba del peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal se deberán utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la contracción se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 contracciones en estimulación del tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La tasa de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80-90% (1 a 2 contracciones a la estimulación del TOF (tren de cuatro, por sus siglas en inglés)) en pacientes adultos es de 0,3- 0,6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6- 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

Se encontró una gran variabilidad entre pacientes en las tasas de infusión por hora en estudios clínicos controlados, con tasas de infusión por hora promedio entre 0,2- 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ dependiendo de la naturaleza y el alcance de la(s) falla(s) orgánicas, la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para dar un óptimo control individual al paciente, se recomienda un estricto monitoreo en la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración hasta por 7 días.

Poblaciones especiales

ESMERON® no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y geriátricos en cuidados intensivos, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

ESMERON® se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua (ver sección 6.6).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ion bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Método Apropriado de Administración y Monitoreo.

Debido a que ESMERON® causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

Curarización Residual.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha reportado curarización residual para ESMERON®. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post- operatoria (como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente). Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes de reversión deben ser considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha reportado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a Largo Plazo en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en la UCI en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Uso con Suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de ESMERON® se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de Muerte Debido a Errores de Medicación.

La administración de ESMERON® resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del ESMERON®

Enfermedad hepática y/o del tracto biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis, éste debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática y/o biliar clínicamente significativa y/o falla renal. En estos grupos de pacientes, una acción prolongada se ha observado con dosis de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON® debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



poliomielitis, ya que la respuesta a los agentes bloqueadores neuromusculares puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de ESMERON® pueden tener efectos profundos y ESMERON® debería ser titulado según la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas, el efecto bloqueador neuromuscular de ESMERON® se incrementa y la duración se prolonga.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON® puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada según la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de ESMERON®

La hipocalcemia (por ejemplo, después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia y caquexia.

Trastornos electrolíticos severos, alteración del pH sanguíneo y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos no deseados

Las reacciones adversas al fármaco que ocurren con más frecuencia incluyen dolor/reacción en el sitio de inyección, cambios en los signos vitales y prolongación del bloqueo neuromuscular. Las reacciones adversas al fármaco serias informadas con mayor frecuencia durante la vigilancia post- marketing son 'reacciones anafilácticas y anafilactoides' y síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Clasif. sistema-órgano MedDRA	Término preferido ¹	
	Poco común/rara ² (<1/100, >1/10 000)	Muy rara (<1/10 000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos del ojo		Midriasis ^{2,3} Pupilas fijas ^{2,3}
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso y shock circulatorio Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular ⁴ Miopatía esteroide ⁴
Clasif. sistema-órgano MedDRA	Término preferido ¹	
	Poco común/rara ² (<1/100, >1/10 000)	Muy rara (<1/10 000)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Ineficacia del fármaco Disminución del efecto farmacológico/de la respuesta terapéutica. Aumento del efecto del fármaco/ de la respuesta terapéutica. Dolor en el sitio de inyección. Reacción en el sitio de inyección.	Edema facial Hipertermia maligna
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Bloqueo neuromuscular prolongado.	Complicación de la vía aérea en la anestesia
	Demora en la recuperación de la anestesia	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MedDRA versión 8.1

¹ Las frecuencias son estimados obtenidos de los informes de vigilancia post- marketing y de datos de la literatura general

² Los datos de vigilancia post- marketing no pueden proporcionar cifras de incidencia precisas. Por esa razón, la frecuencia de notificación se dividió en dos en lugar de cinco categorías.

³ En el contexto de un potencial aumento de la permeabilidad o compromiso de la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB).

⁴ después del uso a largo plazo en la UCI

Anafilaxis

Si bien son muy raras, se han informado reacciones anafilácticas severas a los agentes bloqueadores neuromusculares, incluido ESMERON®. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides son: broncoespasmo, cambios cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión, taquicardia, colapso-shock circulatorio) y cambios cutáneos (por ej., angioedema, urticaria). En algunos casos, estas reacciones han sido fatales. Debido a la posible severidad de estas reacciones, siempre se deberá asumir que pueden ocurrir y se deberán tomar las precauciones necesarias.

Debido a que se sabe que los agentes bloqueadores neuromusculares pueden inducir liberación de histamina tanto a nivel local en el sitio de inyección como a nivel sistémico, siempre se deberá tener en cuenta la posible aparición de prurito y reacciones eritematosas en el sitio de inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas (ver también el punto Reacciones Anafilácticas arriba) cuando se administran estos medicamentos.

En los estudios clínicos sólo se observó un ligero aumento en los niveles plasmáticos de histamina después de la administración en bolo rápida de 0,3-0,9 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente a los agentes bloqueadores no despolarizantes como clase consiste en una prolongación de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario. Esto puede variar desde debilidad musculoesquelética, hasta parálisis musculoesquelética profunda y prolongada, la cual causa insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se ha informado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI combinados con corticoesteroides (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el sitio de inyección

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia se ha informado dolor en el sitio de inyección, especialmente cuando el paciente aún no ha perdido totalmente el conocimiento y en particular cuando se usa propofol como agente de inducción.

En estudios clínicos se ha observado dolor en el sitio de inyección en el 16% de los pacientes, a quienes fue administrado propofol para la inducción de secuencia rápida de la anestesia y en menos del 0,5% de los pacientes a quienes les fue administrado fentanilo o tiopental para la inducción de secuencia rápida de la anestesia.

Pacientes pediátricos

Un meta- análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n=704) con bromuro de rocuronio (hasta 1mg/kg) mostró que la taquicardia es identificada como reacción adversa al medicamento con una frecuencia de 1,4%.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen sobre la magnitud y/o la duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre ESMERON®

Incremento del efecto

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de ESMERON®. El efecto sólo se observa con las dosis de mantenimiento (ver sección 4.2). También se podría inhibir la reversión del bloqueo con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- Después de la intubación con suxametonio (ver sección 4.4).
- El uso concomitante a largo plazo de corticoesteroides y ESMERON® en la UCI puede causar prolongación del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver sección 4.4 y 4.8).

Otros fármacos

- antibióticos: aminoglucósidos, lincosamida y antibióticos polipéptidos, antibióticos acilamino- penicilínicos.
- diuréticos, quinidina, y su isómero quinina, sales de magnesio, bloqueadores de los canales de calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína IV., bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o β -bloqueantes.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha reportado recurarización después de la administración post- operatoria de: aminoglucósidos, lincosamida, antibióticos polipeptídicos y acilamino- penicilínicos, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver sección 4.4.).

Disminución del efecto

- Administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina.
- Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina).

Efecto variable

- La administración de otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes combinados con ESMERON® puede producir atenuación o potenciación del bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de administración y del agente bloqueador neuromuscular utilizado.
- El suxametonio administrado luego de ESMERON® puede producir potenciación o atenuación del efecto de bloqueo neuromuscular de ESMERON®.

Efecto de ESMERON® sobre otros fármacos

La combinación de ESMERON® con lidocaína puede causar un inicio de acción más rápido de la lidocaína.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones mencionadas arriba para adultos y sus precauciones y advertencias especiales de uso (ver sección 4.4) deberían ser también tomadas en cuenta en pacientes pediátricos.

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

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

Posología y método de administración

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, **ESMERON® sólo debería ser administrado por, o bajo supervisión de, médicos experimentados que estén familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos.**

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de **ESMERON® debe ser individualizada en cada paciente. Al determinar la dosis se debe tener en cuenta el método de la anestesia y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.**

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalados potencian los efectos bloqueadores neuromusculares de **ESMERON®. Esta potenciación, sin embargo, llega a ser clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. Por consiguiente, deben hacerse ajustes con **ESMERON®** administrando dosis de mantenimiento menores a intervalos menos frecuentes o utilizando menores tasas de infusión de **ESMERON®** durante procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia por inhalación (ver sección 4.5).**

Riesgo de errores de medicación: La administración accidental de agentes de bloqueo neuromuscular puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo desenlaces fatales. Almacenar **ESMERON® con la tapa y agrafe intactos y en una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto (ver sección 4.4).**

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir como guía general para intubación traqueal y relajación muscular para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para el uso en la unidad de cuidados intensivos.

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de 1,0 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio para facilitar las

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para el uso de bromuro de rocuronio durante la inducción de secuencia rápida de anestesia en pacientes sometidas a Cesárea, referirse a la sección 4.6.

Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan observado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio e incrementa la duración de la acción (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,15 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada de larga duración, se deberá disminuir la dosis a 0,075-0,1 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas preferiblemente cuando la altura de la contracción se haya recuperado al 25% de la altura de la contracción de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación del tren de cuatro.

Infusión continua

Si el bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La tasa de infusión debe ajustarse para mantener la respuesta de contracción al 10% de la altura de contracción de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación del tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la tasa de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de 0,3- 0,6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ y bajo anestesia inhalada, la tasa de infusión varía de 0,3- 0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de tasa de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En neonatos (0- 28 días), infantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12- 18 años), la dosis recomendada para intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las tasas de infusión, con la excepción de los niños, son las mismas que para los adultos. Para niños podrían ser necesarias mayores tasas de infusión. En niños se recomiendan las mismas tasas de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta de contracción al 10% de la altura de contracción de control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación del tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente del método de anestesia utilizado, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de 0,075-0,1 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, y la tasa de infusión recomendada es de 0,3-0,4 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (ver Infusión continua). (Ver también sección 4.4.)

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal de 30% o más por arriba del peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para la intubación traqueal se deberán utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la contracción se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 contracciones en estimulación del tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La tasa de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80- 90% (1 a 2 contracciones a la estimulación del TOF (tren de cuatro, por sus siglas en inglés)) en pacientes adultos es de 0,3- 0,6 mg.kg-1.h-1 durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6- 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

Se encontró una gran variabilidad entre pacientes en las tasas de infusión por hora en estudios clínicos controlados, con tasas de infusión por hora promedio entre 0,2- 0,5 mg.kg- 1.h-1 dependiendo de la naturaleza y el alcance de la(s) falla(s) orgánicas, la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para dar un óptimo control individual al paciente, se recomienda un estricto monitoreo en la transmisión neuromuscular.

Se ha investigado la administración hasta por 7 días.

Poblaciones especiales

ESMERON® no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y geriátricos en cuidados intensivos, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

ESMERON® se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua (ver sección 6.6).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ion bromuro, o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Método Apropriado de Administración y Monitoreo.

Debido a que **ESMERON®** causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulten en una necesidad clínica de reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el uso de sugammadex debería ser considerado.

Curarización Residual.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha reportado curarización residual para **ESMERON®**. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden estar en riesgo incrementado de bloqueo neuromuscular residual. Deben ser considerados otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase post- operatoria (como interacciones farmacológicas o condiciones del paciente). Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, el uso de sugammadex u otros agentes de reversión deben ser considerados, especialmente en estos casos donde la curarización residual es más probable.

Anafilaxia.

Luego de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se deberán tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de antecedentes de reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deberán tomar precauciones especiales debido a que se ha reportado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a Largo Plazo en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Por lo general, luego del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Adicionalmente, agentes bloqueadores neuromusculares deben ser titulados para el efecto en el paciente individual por o bajo supervisión de médicos

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



con experiencia que estén familiarizados con acciones y técnicas apropiadas de monitoreo neuromuscular.

Ha sido reportada regularmente miopatía después de la administración prolongada de otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en la UCI en combinación con terapia corticosteroide. Por lo tanto, para los pacientes que reciben agentes bloqueadores neuromusculares y corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible.

Uso con Suxametonio.

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de **ESMERON®** se debería postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de Muerte Debido a Errores de Medicación.

La administración de **ESMERON®** resulta en parálisis, lo cual puede llevar a paro respiratorio y muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección adecuada del producto deseado y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica administra el producto, asegúrese de que la dosis deseada esté claramente etiquetada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influenciar la farmacocinética y/o farmacodinamia del **ESMERON®**

Enfermedad hepática y/o del tracto biliar y falla renal

Debido a que rocuronio es excretado en orina y bilis, éste debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática y/o biliar clínicamente significativa y/o falla renal. En estos grupos de pacientes, una acción prolongada se ha observado con dosis de 0,6 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con tiempos de circulación prolongada, tales como, enfermedad cardiovascular, vejez y estados edematosos que resultan en un incremento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción puede también ser prolongada debido a una depuración plasmática reducida.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, **ESMERON®** debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de la poliomielitis, ya que la respuesta a los agentes bloqueadores neuromusculares puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración puede variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o con síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de **ESMERON®** pueden tener efectos profundos y **ESMERON®** debería ser titulado según la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones hipotérmicas, el efecto bloqueador neuromuscular de **ESMERON®** se incrementa y la duración se prolonga.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, **ESMERON®** puede mostrar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando la dosis administrada se calcula sobre el peso corporal real.

Quemaduras

Los pacientes con quemaduras son conocidos por desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Es recomendado que la dosis sea titulada según la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de **ESMERON®**

La hipocalcemia (por ejemplo, después de vómitos severos, diarrea y terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia y caquexia.

Trastornos electrolíticos severos, alteración del pH sanguíneo y deshidratación deben por esto ser corregidos cuando sea posible.

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos no deseados

Las reacciones adversas al fármaco que ocurren con más frecuencia incluyen dolor/reacción en el sitio de inyección, cambios en los signos vitales y prolongación del bloqueo neuromuscular. Las reacciones adversas al fármaco serias informadas con mayor frecuencia durante la vigilancia post- marketing son 'reacciones

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



anafilácticas y anafilactoides' y síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.

Clasif. sistema-órgano MedDRA	Término preferido ¹	
	Poco común/rara ² (<1/100, >1/10 000)	Muy rara (<1/10 000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos del ojo		Midriasis ^{2,3} Pupilas fijas ^{2,3}
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso y shock circulatorio Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular ⁴ Miopatía esteroide ⁴

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasif. sistema-órgano MedDRA	Término preferido ¹	
	Poco común/rara ² (<1/100, >1/10 000)	Muy rara (<1/10 000)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Ineficacia del fármaco Disminución del efecto farmacológico/de la respuesta terapéutica. Aumento del efecto del fármaco/ de la respuesta terapéutica. Dolor en el sitio de inyección. Reacción en el sitio de inyección.	Edema facial Hipertermia maligna
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Bloqueo neuromuscular prolongado. Demora en la recuperación de la anestesia	Complicación de la vía aérea en la anestesia

MedDRA versión 8.1

¹ Las frecuencias son estimados obtenidos de los informes de vigilancia post-marketing y de datos de la literatura general

² Los datos de vigilancia post-marketing no pueden proporcionar cifras de incidencia precisas. Por esa razón, la frecuencia de notificación se dividió en dos en lugar de cinco categorías.

³ En el contexto de un potencial aumento de la permeabilidad o compromiso de la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB).

⁴ después del uso a largo plazo en la UCI

Anafilaxis

Si bien son muy raras, se han informado reacciones anafilácticas severas a los agentes bloqueadores neuromusculares, incluido **ESMERON®**. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides son: broncoespasmo, cambios cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión, taquicardia, colapso-shock circulatorio) y cambios cutáneos (por ej., angioedema, urticaria). En algunos casos, estas reacciones han sido fatales. Debido a la posible severidad de estas reacciones, siempre se deberá asumir que pueden ocurrir y se deberán tomar las precauciones necesarias.

Debido a que se sabe que los agentes bloqueadores neuromusculares pueden inducir liberación de histamina tanto a nivel local en el sitio de inyección como a nivel sistémico, siempre se deberá tener en cuenta la posible aparición de prurito y reacciones eritematosas en el sitio de inyección y/o reacciones histaminoides

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(anafilactoides) generalizadas (ver también el punto Reacciones Anafilácticas arriba) cuando se administran estos medicamentos.

En los estudios clínicos sólo se observó un ligero aumento en los niveles plasmáticos de histamina después de la administración en bolo rápida de 0,3-0,9 mg.kg-1 de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente a los agentes bloqueadores no despolarizantes como clase consiste en una prolongación de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario. Esto puede variar desde debilidad musculoesquelética, hasta parálisis musculoesquelética profunda y prolongada, la cual causa insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se ha informado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI combinados con corticoesteroides (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el sitio de inyección

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia se ha informado dolor en el sitio de inyección, especialmente cuando el paciente aún no ha perdido totalmente el conocimiento y en particular cuando se usa propofol como agente de inducción.

En estudios clínicos se ha observado dolor en el sitio de inyección en el 16% de los pacientes, a quienes fue administrado propofol para la inducción de secuencia rápida de la anestesia y en menos del 0,5% de los pacientes a quienes les fue administrado fentanilo o tiopental para la inducción de secuencia rápida de la anestesia.

Pacientes pediátricos

Un meta- análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n=704) con bromuro de rocuronio (hasta 1mg/kg) mostró que la taquicardia es identificada como reacción adversa al medicamento con una frecuencia de 1,4%.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen sobre la magnitud y/o la duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre **ESMERON®**

Incremento del efecto

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de **ESMERON®**. El efecto sólo se observa con las dosis de mantenimiento (ver sección 4.2). También se podría inhibir la reversión del bloqueo con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- Después de la intubación con suxametonio (ver sección 4.4).
- El uso concomitante a largo plazo de corticoesteroides y **ESMERON®** en la UCI puede causar prolongación del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver sección 4.4 y 4.8).

Otros fármacos

- antibióticos: aminoglucósidos, lincosamida y antibióticos polipéptidos, antibióticos acilamino- penicilínicos.
- diuréticos, quinidina, y su isómero quinina, sales de magnesio, bloqueadores de los canales de calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína IV., bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o β -bloqueantes.

Se ha reportado recurarización después de la administración post- operatoria de: aminoglucósidos, lincosamida, antibióticos polipeptídicos y acilamino- penicilínicos, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver sección 4.4.).

Disminución del efecto

- Administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina.
- Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina).

Efecto variable

- La administración de otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes combinados con **ESMERON®** puede producir atenuación o potenciación del bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de administración y del agente bloqueador neuromuscular utilizado.
- El suxametonio administrado luego de **ESMERON®** puede producir potenciación o atenuación del efecto de bloqueo neuromuscular de **ESMERON®**.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efecto de ESMERON® sobre otros fármacos

La combinación de ESMERON® con lidocaína puede causar un inicio de acción más rápido de la lidocaína.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones mencionadas arriba para adultos y sus precauciones y advertencias especiales de uso (ver sección 4.4) deberían ser también tomadas en cuenta en pacientes pediátricos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 02-2022 y la información para prescribir versión 02-2022 allegados mediante radicado No. 20221093625.

3.1.9.3 CLINDAMICINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 19970681
Radicado : 20221095126
Fecha : 24/05/2022
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene clindamicina clorhidrato equivalente a clindamicina base 300 mg 384.62000 mg.

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la clindamicina, recién nacidos, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal. Puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CO_CLINDAMICINA_CAP_300mg_PI_L fecha de revisión 22 de marzo del 2022

Nueva indicación:

Indicaciones terapéuticas

Clindamicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones graves causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1).

Adultos

- Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus*.
- Neumonía por aspiración.
- Empiema (adquirido en la comunidad).
- Absceso pulmonar.
- Faringoamigdalitis aguda causada por estreptococo del grupo A (*S. pyogenes*).
- Infecciones odontógenas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (complicadas y no complicadas).
- Osteomielitis.
- Vaginosis bacteriana.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) en pacientes con infección por VIH.
- Encefalitis toxoplásmica en pacientes con infección por VIH.

Niños mayores de 1 mes y menores de 18 años,

- Sinusitis aguda.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada en adultos es de 600 a 1.800 mg al día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales en función de la gravedad, del lugar de la infección y de la sensibilidad del microorganismo.

La duración del tratamiento se debe determinar en función del tipo de infección y la respuesta del paciente y deberá ser lo más corta posible, en general, de 7 a 14 días.

Tabla 1.

Infección	Posología	Duración del tratamiento
Infecciones por estreptococo Beta-hemolítico	300 mg 2 veces al día	10 días
Faringoamigdalitis aguda causada por <i>S. pyogenes</i>		
Enfermedad inflamatoria pélvica en pacientes hospitalizados.	Inicio de tratamiento: 900 mg por vía intravenosa cada 8 horas. Continuación después de 48 horas de mejoría del paciente: 450-600 mg de clindamicina cada 6 horas por vía oral.	4 días 10 – 14 días (terapia total)
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> en pacientes con infección por VIH.	300 - 450 mg de clindamicina cada 6 horas por vía oral. Terapia combinada con primaquina (15 - 30 mg/día por vía oral).	21 días

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Encefalitis toxoplásmica en pacientes con infección por VIH	Inicio de tratamiento: 600-1.200 mg de clindamicina cada 6 horas por vía intravenosa o por vía oral.	2 semanas
	Continuación de tratamiento: 300-600 mg cada 6 horas por vía oral.	8 a 10 semanas
	Terapia combinada con pirimetamina (25-75 mg/día por vía oral) y ácido fólico (10-20 mg/día) con las dosis más altas de pirimetamina.	8 a 10 semanas

Pacientes de edad avanzada

Estudios farmacocinéticos han demostrado que no existe diferencia clínica significativa entre la administración oral de clindamicina en adultos y en pacientes de edad avanzada con función hepática y renal normales (ver sección 5.2). Por lo tanto, no sería necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función hepática y renal normales.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no se precisa ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática no se precisa ajuste de dosis.

Población pediátrica

Las cápsulas de clindamicina solo se deben usar en niños que sean capaces de tragar cápsulas.

La dosis de clindamicina se calcula en base al peso corporal total, independientemente de la obesidad.

La dosis recomendada en niños mayores de 1 mes es de 8 a 25 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis iguales.

Las cápsulas deben ser tomadas enteras, lo que deberá de ser tenido en cuenta a la hora de administrar el medicamento. El uso de cápsulas puede no ser adecuado para proporcionar la dosis exacta en mg/kg necesario para el tratamiento en niños.

Forma de administración:

Vía oral

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Es despreciable la modificación de la absorción de las cápsulas por la ingestión de alimentos, por lo que puede tomarse con las comidas.

Se debe administrar el medicamento con un vaso entero de agua para evitar la posible irritación esofágica.

Nuevas contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo, a lincomicina o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 2.

También está contraindicado en pacientes con antecedentes de colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones cutáneas graves como, por ejemplo, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), en pacientes que recibían tratamiento con clindamicina. Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con clindamicina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado (ver secciones 4.3 y 4.8).

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. Se han notificado casos con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo clindamicina. *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) y que es la causa principal de la "colitis asociada a antibióticos".

Es importante establecer un diagnóstico considerando la DACD en los pacientes que presenten diarrea tras la administración de un tratamiento con antibióticos. Esto puede progresar hasta una colitis, incluyendo la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8) cuya gravedad puede oscilar de gravedad moderada a mortal. Si se sospecha o se confirma una diarrea asociada a antibióticos o una colitis asociada a antibióticos, debe suspenderse el tratamiento con clindamicina, e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas.

Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se recomienda precaución a la hora de recetar clindamicina a pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

El uso de antibióticos puede dar lugar ocasionalmente al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Es esencial mantener una observación permanente del paciente. En caso de que aparezca un microorganismo resistente, se suspenderá el antibiótico y se administrará el tratamiento adecuado.

La administración concomitante de clindamicina con bloqueantes neuromusculares debe realizarse con precaución (ver sección 4.5).

Durante tratamientos prolongados deben realizarse periódicamente pruebas para monitorizar las funciones hepática y renal, y recuentos sanguíneos.

Se han notificado de forma ocasional lesiones renales agudas, como insuficiencia renal aguda. En pacientes que padezcan disfunción renal preexistente o estén en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes se debe considerar realizar un seguimiento de la función renal (ver sección 4.8).

Se deberá tener en cuenta el espectro de acción de clindamicina para el uso concomitante con otro agente antibacteriano en función de los microorganismos identificados en la infección (ver sección 5.1).

Se debe utilizar clindamicina cuando no se considera adecuado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados (por ejemplo, en el caso de alergia a la penicilina) o cuando éstos han fracasado en el tratamiento de la infección.

Clindamicina no constituye la primera elección para el tratamiento empírico de estas infecciones (ver sección 4.1) en zonas donde la prevalencia de aislados resistentes es igual o superior al 10%.

Clindamicina no se difunde adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo, por lo que no debe usarse en el tratamiento de la meningitis (ver sección 5.2).

Nuevas reacciones adversas

La tabla 2 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 a la 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



($\geq 1/1.000$, $<1/100$), 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.

Tabla 2

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($>1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Muy raras ($<1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)				<i>Colitis por Clostridium difficile, infección vaginal</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						<i>Agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia</i>
Trastornos del sistema inmunológico						<i>Shock anafiláctico, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, hipersensibilidad</i>
Trastornos del sistema nervioso						<i>Disgeusia</i>
Trastornos gastrointestinales		<i>Diarrea, dolor abdominal</i>	<i>Vómitos, náuseas</i>			<i>Úlcera esofágica, esofagitis</i>
Trastornos hepatobiliares						<i>Ictericia</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción maculopapular, urticaria</i>			<i>Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) angioedema, dermatitis exfoliativa, dermatitis bullosa, eritema multiforme, prurito, erupción morbiliforme</i>

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos renales urinarios y						Lesión renal aguda [¶]
Exploraciones complementarias		Alteración en las pruebas de función hepática				

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado casos de incremento en los valores de las pruebas de coagulación (TP/INR) y/o sangrado, en pacientes que estaban siendo tratados concomitantemente con clindamicina y un antagonista de la vitamina K (ej. warfarina, acenocumarol, fluindiona). Por tanto, a los pacientes a los que se les esté administrando algún antagonista de la vitamina K deberán realizársele frecuentemente pruebas de coagulación.

Bloqueantes neuromusculares

Se ha demostrado que clindamicina ejerce propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares (por ej, tubocurarina, pancuronio o suxametonio). Por tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados porque se puede producir una prolongación del bloqueo neuromuscular (ver sección 4.4).

Vacunas

La vacuna oral contra el tifus se inactive con la administración concomitante de agentes antibacterianos. Por lo tanto, se debe evitar la administración de clindamicina en los tres días anteriores y posteriores a la vacunación oral contra el tifus.

Clindamicina se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5, a su metabolito principal clindamicina sulfóxido y a su metabolito minoritario N-desmetilclindamicina. Por tanto, los inhibidores de CYP3A4 y CYP3A5 pueden reducir el aclaramiento de clindamicina y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento de clindamicina. Se debe monitorizar la pérdida de eficacia en presencia de inductores potentes de CYP3A4 como la rifampicina.

Los estudios in vitro indican que la clindamicina no inhibe a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP2D6 y solo inhibe moderadamente a CYP3A4. Por lo tanto, son poco

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



probables las interacciones clínicamente importantes con la administración concomitante de clindamicina y los medicamentos metabolizados por estas enzimas CYP.

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

Adultos

La dosis recomendada en adultos es de 600 a 1.800 mg al día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales en función de la gravedad, del lugar de la infección y de la sensibilidad del microorganismo.

La duración del tratamiento se debe determinar en función del tipo de infección y la respuesta del paciente y deberá ser lo más corta posible, en general, de 7 a 14 días.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1.

Infección	Posología	Duración del tratamiento
Infecciones por estreptococo Beta-hemolítico	300 mg 2 veces al día	10 días
Faringoamigdalitis aguda causada por <i>S. pyogenes</i>		
Enfermedad inflamatoria pélvica en pacientes hospitalizados.	Inicio de tratamiento: 900 mg por vía intravenosa cada 8 horas. Continuación después de 48 horas de mejoría del paciente: 450-600 mg de clindamicina cada 6 horas por vía oral.	4 días 10 – 14 días (terapia total)
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> en pacientes con infección por VIH.	300 - 450 mg de clindamicina cada 6 horas por vía oral. Terapia combinada con primaquina (15 - 30 mg/día por vía oral).	21 días
Encefalitis toxoplásmica en pacientes con infección por VIH	Inicio de tratamiento: 600-1.200 mg de clindamicina cada 6 horas por vía intravenosa o por vía oral. Continuación de tratamiento: 300-600 mg cada 6 horas por vía oral. Terapia combinada con pirimetamina (25-75 mg/día por vía oral) y ácido fólico (10-20 mg/día) con las dosis más altas de pirimetamina.	2 semanas 8 a 10 semanas 8 a 10 semanas

Pacientes de edad avanzada

Estudios farmacocinéticos han demostrado que no existe diferencia clínica significativa entre la administración oral de clindamicina en adultos y en pacientes de edad avanzada con función hepática y renal normales (ver sección 5.2). Por lo tanto, no sería necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función hepática y renal normales.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**En pacientes con insuficiencia renal no se precisa ajuste de dosis.
Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática no se precisa ajuste de dosis.**

Población pediátrica

Las cápsulas de clindamicina solo se deben usar en niños que sean capaces de tragar cápsulas.

La dosis de clindamicina se calcula en base al peso corporal total, independientemente de la obesidad.

La dosis recomendada en niños mayores de 1 mes es de 8 a 25 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis iguales.

Las cápsulas deben ser tomadas enteras, lo que deberá de ser tenido en cuenta a la hora de administrar el medicamento. El uso de cápsulas puede no ser adecuado para proporcionar la dosis exacta en mg/kg necesario para el tratamiento en niños.

Forma de administración:

Vía oral

Es despreciable la modificación de la absorción de las cápsulas por la ingestión de alimentos, por lo que puede tomarse con las comidas.

Se debe administrar el medicamento con un vaso entero de agua para evitar la posible irritación esofágica.

Nuevas contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo, a lincomicina o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 2.

También está contraindicado en pacientes con antecedentes de colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones cutáneas graves como, por ejemplo, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), en pacientes que recibían tratamiento con clindamicina. Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con clindamicina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado (ver secciones 4.3 y 4.8).

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. Se han notificado casos con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo clindamicina. *Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) y que es la causa principal de la “colitis asociada a antibióticos”.

Es importante establecer un diagnóstico considerando la DACD en los pacientes que presenten diarrea tras la administración de un tratamiento con antibióticos. Esto puede progresar hasta una colitis, incluyendo la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8) cuya gravedad puede oscilar de gravedad moderada a mortal. Si se sospecha o se confirma una diarrea asociada a antibióticos o una colitis asociada a antibióticos, debe suspenderse el tratamiento con clindamicina, e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas.

Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Se recomienda precaución a la hora de recetar clindamicina a pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

El uso de antibióticos puede dar lugar ocasionalmente al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Es esencial mantener una observación permanente del paciente. En caso de que aparezca un microorganismo resistente, se suspenderá el antibiótico y se administrará el tratamiento adecuado.

La administración concomitante de clindamicina con bloqueantes neuromusculares debe realizarse con precaución (ver sección 4.5).

Durante tratamientos prolongados deben realizarse periódicamente pruebas para monitorizar las funciones hepática y renal, y recuentos sanguíneos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado de forma ocasional lesiones renales agudas, como insuficiencia renal aguda. En pacientes que padezcan disfunción renal preexistente o estén en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes se debe considerar realizar un seguimiento de la función renal (ver sección 4.8).

Se deberá tener en cuenta el espectro de acción de clindamicina para el uso concomitante con otro agente antibacteriano en función de los microorganismos identificados en la infección (ver sección 5.1).

Se debe utilizar clindamicina cuando no se considera adecuado el uso de otros agentes antibacterianos que son habitualmente recomendados (por ejemplo, en el caso de alergia a la penicilina) o cuando éstos han fracasado en el tratamiento de la infección.

Clindamicina no constituye la primera elección para el tratamiento empírico de estas infecciones (ver sección 4.1) en zonas donde la prevalencia de aislados resistentes es igual o superior al 10%.

Clindamicina no se difunde adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo, por lo que no debe usarse en el tratamiento de la meningitis (ver sección 5.2).

Nuevas reacciones adversas

La tabla 2 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 a la 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.

Tabla 2

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		<i>Colitis pseudomembranosa</i> (ver sección 4.4)				<i>Colitis por Clostridium difficile, infección vaginal</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						<i>Agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia</i>
Trastornos del sistema inmunológico						<i>Shock anafiláctico, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, hipersensibilidad</i>
Trastornos del sistema nervioso						<i>Disgeusia</i>
Trastornos gastrointestinales		<i>Diarrea, dolor abdominal</i>	<i>Vómitos, náuseas</i>			<i>Úlcera esofágica, esofagitis</i>
Trastornos hepatobiliares						<i>Ictericia</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			<i>Erupción maculopapular, urticaria</i>			<i>Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) angioedema, dermatitis exfoliativa, dermatitis bullosa, eritema multiforme, prurito, erupción morbiliforme</i>
Trastornos renales y urinarios						<i>Lesión renal aguda*</i>
Exploraciones complementarias		<i>Alteración en las pruebas de función hepática</i>				

Acta No. 01 de 2023 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado casos de incremento en los valores de las pruebas de coagulación (TP/INR) y/o sangrado, en pacientes que estaban siendo tratados concomitantemente con clindamicina y un antagonista de la vitamina K (ej. warfarina, acenocumarol, fluindiona). Por tanto, a los pacientes a los que se les esté administrando algún antagonista de la vitamina K deberán realizársele frecuentemente pruebas de coagulación.

Bloqueantes neuromusculares

Se ha demostrado que clindamicina ejerce propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares (por ej, tubocurarina, pancuronio o suxametonio). Por tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados porque se puede producir una prolongación del bloqueo neuromuscular (ver sección 4.4).

Vacunas

La vacuna oral contra el tifus se inactiva con la administración concomitante de agentes antibacterianos. Por lo tanto, se debe evitar la administración de clindamicina en los tres días anteriores y posteriores a la vacunación oral contra el tifus.

Clindamicina se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5, a su metabolito principal clindamicina sulfóxido y a su metabolito minoritario N-desmetilclindamicina. Por tanto, los inhibidores de CYP3A4 y CYP3A5 pueden reducir el aclaramiento de clindamicina y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento de clindamicina. Se debe monitorizar la pérdida de eficacia en presencia de inductores potentes de CYP3A4 como la rifampicina.

Los estudios in vitro indican que la clindamicina no inhibe a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP2D6 y solo inhibe moderadamente a CYP3A4. Por lo tanto, son poco probables las interacciones clínicamente importantes con la administración concomitante de clindamicina y los medicamentos metabolizados por estas enzimas CYP.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir versión al presente concepto.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

**3.1.9.4 LOKELMA 10G
 LOKELMA 5G**

Expediente : 20176758 / 20178017
Radicado : 20221096879 / 20221096875
Fecha : 25/05/2022
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada sachet contiene ciclosilicato de sodio y zirconio 10 g
- Cada sachet contiene ciclosilicato de sodio y zirconio 5 g

Forma farmacéutica: POLVO

Indicaciones:

Lokelma® está indicado como alternativo en el tratamiento de hiperkalemia (hiperpotasemia) en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo

Precauciones y advertencias:

O discontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/l

O monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.

O se puede observar hipokalemia con potenciales eventos cardiacos entre otros. Si es necesario se debe titular la dosis de lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa debido a la demora en su inicio de acción no debe ser usado como tratamiento de emergencia en hiperkalemia que amenaza la vida

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Inserto para pacientes Fuente: Doc ID-003927828. Versión 4.0 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir Clave 1-2022 Doc ID-003927820 Versión 3.0 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de LOKELMA® es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Tratamiento de pacientes en hemodiálisis crónica

Para pacientes en diálisis, LOKELMA solo debe administrarse en días sin diálisis.

La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día. Para establecer la normopotasemia (4,0- 5,0 mmol/L), la dosis puede aumentarse o disminuirse semanalmente en función del valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico largo (LIDI). La dosis puede ajustarse a intervalos de una semana en incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día en días sin diálisis. Mantener normopotasemia, se recomienda controlar el potasio sérico regularmente (p. ej., mensualmente).

Método de administración

Para uso oral.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del sachet en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

LOKELMA® se puede tomar con o sin alimento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal o daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal o hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LOKELMA® en pacientes pediátricos.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/L

Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.

Se puede observar hipokalemia con potenciales eventos cardiacos entre otros. Si es necesario se debe titular la dosis de Lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

Debido a la demora en su inicio de acción no debe ser usado como tratamiento de emergencia en hiperkalemia que amenaza la vida

Interferencia de imágenes de rayos X

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



LOKELMA puede ser opaco a los rayos X y, por lo tanto, puede afectar la interpretación de resultados radiográficos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efecto de otros productos medicinales sobre LOKELMA®

Dado que LOKELMA® no es absorbido o metabolizado por el cuerpo, no se esperan efectos de otros productos medicinales sobre la acción farmacológica de LOKELMA®.

Efecto de LOKELMA® sobre otros productos medicinales

Dado que LOKELMA® no es absorbido o metabolizado por el cuerpo y no se une significativamente a otros productos medicinales, los efectos sobre otros productos medicinales son limitados.

LOKELMA® puede aumentar transitoriamente el pH gástrico absorbiendo iones de hidrógeno que pueden conducir a cambios en la solubilidad y cinética de absorción de medicamentos coadministrados, con biodisponibilidad pH-dependiente. Por lo tanto, LOKELMA® se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de medicamentos orales con biodisponibilidad clínicamente significativa dependiente del pH gástrico.

A continuación, se enumeran ejemplos de medicamentos que se deben tomar 2 horas antes o después de LOKELMA® para evitar posible interacción medicamentosa por pH gástrico elevado:

Clase de medicamento	Medicamentos
Antimicóticos azólicos	Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol
Medicamentos anti-VIH	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inhibidores de tirosina quinasa	Erlotinib, Dasatinib, Nilotinib

LOKELMA® se puede coadministrar sin espaciar las horas de dosificación, con medicamentos orales que no muestren biodisponibilidad pH-dependiente.

En un estudio clínico de interacción medicamentosa, conducido en sujetos sanos, la coadministración de LOKELMA® con amlodipino, dabigatran, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipzida, warfarina, losartán, o levotiroxina no produjo interacciones

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



medicamentosas clínicamente representativas. No se requieren ajustes de la dosis o separación de la hora de dosificación para estos fármacos.

En otro estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos, la coadministración de LOKELMA 15 g con tacrolimus 5 mg resultó en una disminución del AUC y la Cmax de tacrolimus en un 37 % y un 29 %, respectivamente. Por lo tanto, tacrolimus debe tomarse al menos 2 horas antes o después de LOKELMA. En el mismo estudio, la administración conjunta de LOKELMA y ciclosporina no mostró una interacción clínicamente significativa.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de LOKELMA® es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Tratamiento de pacientes en hemodiálisis crónica

Para pacientes en diálisis, LOKELMA solo debe administrarse en días sin diálisis. La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día. Para establecer la normopotasemia (4,0- 5,0 mmol/L), la dosis puede aumentarse o disminuirse semanalmente en función del valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico largo (LIDI). La dosis puede ajustarse a intervalos de una semana en incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día en días sin diálisis. Mantener normopotasemia, se recomienda controlar el potasio sérico regularmente (p. ej., mensualmente).

Método de administración

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del sachet en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

LOKELMA® se puede tomar con o sin alimento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal o daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal o hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LOKELMA® en pacientes pediátricos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/L

Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.

Se puede observar hipokalemia con potenciales eventos cardiacos entre otros. Si es necesario se debe titular la dosis de Lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

Debido a la demora en su inicio de acción no debe ser usado como tratamiento de emergencia en hiperkalemia que amenaza la vida

Interferencia de imágenes de rayos X

LOKELMA puede ser opaco a los rayos X y, por lo tanto, puede afectar la interpretación de resultados radiográficos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efecto de otros productos medicinales sobre LOKELMA®

Dado que LOKELMA® no es absorbido o metabolizado por el cuerpo, no se esperan efectos de otros productos medicinales sobre la acción farmacológica de LOKELMA®.

Efecto de LOKELMA® sobre otros productos medicinales

Dado que LOKELMA® no es absorbido o metabolizado por el cuerpo y no se une significativamente a otros productos medicinales, los efectos sobre otros productos medicinales son limitados.

LOKELMA® puede aumentar transitoriamente el pH gástrico absorbiendo iones de hidrógeno que pueden conducir a cambios en la solubilidad y cinética de absorción de medicamentos coadministrados, con biodisponibilidad pH-dependiente. Por lo tanto, LOKELMA® se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



medicamentos orales con biodisponibilidad clínicamente significativa dependiente del pH gástrico.

A continuación, se enumeran ejemplos de medicamentos que se deben tomar 2 horas antes o después de LOKELMA® para evitar posible interacción medicamentosa por pH gástrico elevado:

Clase de medicamento	Medicamentos
Antimicóticos azólicos	Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol
Medicamentos anti-VIH	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inhibidores de tirosina quinasa	Erlotinib, Dasatinib, Nilotinib

LOKELMA® se puede coadministrar sin espaciar las horas de dosificación, con medicamentos orales que no muestren biodisponibilidad pH-dependiente.

En un estudio clínico de interacción medicamentosa, conducido en sujetos sanos, la coadministración de LOKELMA® con amlodipino, dabigatran, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipzida, warfarina, losartán, o levotiroxina no produjo interacciones medicamentosas clínicamente representativas. No se requieren ajustes de la dosis o separación de la hora de dosificación para estos fármacos.

En otro estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos, la coadministración de LOKELMA 15 g con tacrolimus 5 mg resultó en una disminución del AUC y la Cmax de tacrolimus en un 37 % y un 29 %, respectivamente. Por lo tanto, tacrolimus debe tomarse al menos 2 horas antes o después de LOKELMA. En el mismo estudio, la administración conjunta de LOKELMA y ciclosporina no mostró una interacción clínicamente significativa.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para pacientes Fuente: Doc ID-003927828. Versión 4.0 y la información para prescribir Clave 1-2022 Doc ID-003927820 Versión 3.0 allegado mediante radicado inicial.

3.1.9.5 CLEAROVAC®

Expediente : 20004204
Radicado : 20221102472
Fecha : 01/06/2022
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

Composición:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada 100 g de producto contienen polietilenglicol 4000: 86,85 g. (cada sobre de 73,69 g de polvo para reconstituir a 1 litro contiene 64,0 g de polietilenglicol 4000)

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Limpieza de los intestinos antes de una coloscopia o un examen de rayos por bario

Contraindicaciones:

Pacientes con retención gástrica, perforación del intestino, colitis toxica, megacolon toxico. Adminístrese con precaución en pacientes con colitis ulcerativa severa.

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 Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221102472
- Información para prescribir versión Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20221102472

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Para uso en adultos solamente

Vía oral.

Cada sobre debe ser disuelto en un litro de agua.

Agitar hasta completar la disolución del polvo.

La dosis es de aproximadamente un litro de la solución por cada 15 a 20 kg de peso corporal, lo que corresponde a una dosis promedio de 3 a 4 litros.

Método de administración.

Siempre tome este medicamento exactamente como le indique su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CLEAROVAC debe administrarse vía oral y únicamente en adultos.

La dosis recomendada es 1 litro de solución por 15 a 20 kg de peso corporal, lo que corresponde a una dosis promedio de 3 a 4 litros de solución reconstituida.

Cada sachet debe disolverse en un litro de agua. Agite hasta que el polvo se haya disuelto completamente.

Una vez reconstituida, la solución debe beberse inmediatamente.

Cada litro de solución se absorberá en 1 hora. CLEAROVAC puede ingerirse en una sola dosis (3 a 4 litros en la noche antes del procedimiento) o en dosis divididas (2 litros en la noche antes del procedimiento, 1 a 2 litros en la mañana del procedimiento o 3 litros en la noche anterior y 1 litro en la mañana del procedimiento).

De acuerdo con la prescripción del médico, debe beber un vaso de 250 ml de la solución cada 10 a 15 minutos.

Debe terminar de ingerir la solución al menos 3 o 4 horas antes del inicio del procedimiento.

- Pacientes con insuficiencia renal

No se encuentran disponibles suficientes datos para esta población (ver la sección 4.4).

- Población Pediátrica.

La seguridad y eficacia de CLEAROVAC en niños de <18 años de edad no ha sido establecida.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes detallados en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca severa
- Deterioro grave en la salud general tal como deshidratación
- Carcinoma avanzado o alguna otra patología colónica causante de una fragilidad excesiva de la mucosa
- Fases agudas de inflamación del tracto intestinal que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;
- Perforación gastrointestinal o riesgo de perforación;
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Pacientes con probabilidades de tener o que ya tengan un íleo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Pacientes con probabilidades de tener o que ya tengan una obstrucción gastrointestinal o estenosis
- Trastornos del vaciado gástrico (por ej., gastroparesia, estasis gástrica)
- Niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de uso especiales

Este producto debe administrarse a pacientes de edad avanzada con un estado general frágil solo bajo supervisión médica.

Es probable que la diarrea causada por la administración de CLEAROVAC® provoque una alteración considerable de la absorción de los fármacos administrados simultáneamente (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene macrogol (polietilenglicol o PEG).

Se han notificado reacciones de tipo alérgico con preparados a base de macrogol: choque anafiláctico, erupción cutánea, urticaria, angioedema (ver sección 4.8).

No se esperan alteraciones de los electrolitos con este producto debido a su composición isotónica; sin embargo, excepcionalmente se han informado alteraciones de los electrolitos del agua en pacientes de riesgo. Los pacientes con anomalías electrolíticas deben corregirlas antes de la administración de la preparación de limpieza intestinal. Este producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con estas afecciones o en pacientes que usan medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de alteraciones de líquidos y electrolitos, como hiponatremia e hipopotasemia, o pueden aumentar el riesgo de posibles complicaciones (como pacientes con función renal alterada, insuficiencia cardíaca o tratados concomitantemente con diuréticos). En este caso, los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

El producto debe administrarse con cuidado y solo bajo supervisión médica en pacientes con tendencia a regurgitaciones o postrados en cama o pacientes con función neurológica alterada y / o trastornos motores debido al riesgo de neumonía por aspiración. El producto debe administrarse a estos pacientes en posición sentada y eventualmente a través de una sonda nasogástrica.

En pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, existe el riesgo de edema pulmonar agudo debido a la sobrecarga de agua.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este medicamento contiene sodio. Este medicamento contiene 2,890 g de sodio por sobre. Esto debe tenerse en consideración en pacientes con dieta estricta pobre en sal.

Colitis Isquémica

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de colitis isquémica, incluso graves, en pacientes tratados con macrogol para la preparación intestinal. Macrogol debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de colitis isquémica o en caso de uso concomitante de laxantes estimulantes (como bisacodilo o picosulfato de sodio). Los pacientes con dolor abdominal súbito, hemorragia rectal u otros síntomas de colitis isquémica deben ser evaluados de inmediato.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Para uso en adultos solamente

Vía oral.

Cada sobre debe ser disuelto en un litro de agua.

Agitar hasta completar la disolución del polvo.

La dosis es de aproximadamente un litro de la solución por cada 15 a 20 kg de peso corporal, lo que corresponde a una dosis promedio de 3 a 4 litros.

Método de administración.

Siempre tome este medicamento exactamente como le indique su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

CLEAROVAC debe administrarse vía oral y únicamente en adultos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada es 1 litro de solución por 15 a 20 kg de peso corporal, lo que corresponde a una dosis promedio de 3 a 4 litros de solución reconstituida.

Cada sachet debe disolverse en un litro de agua. Agite hasta que el polvo se haya disuelto completamente.

Una vez reconstituida, la solución debe beberse inmediatamente.

Cada litro de solución se absorberá en 1 hora. CLEAROVAC puede ingerirse en una sola dosis (3 a 4 litros en la noche antes del procedimiento) o en dosis divididas (2 litros en la noche antes del procedimiento, 1 a 2 litros en la mañana del procedimiento o 3 litros en la noche anterior y 1 litro en la mañana del procedimiento).

De acuerdo con la prescripción del médico, debe beber un vaso de 250 ml de la solución cada 10 a 15 minutos.

Debe terminar de ingerir la solución al menos 3 o 4 horas antes del inicio del procedimiento.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

No se encuentran disponibles suficientes datos para esta población (ver la sección 4.4).

- **Población Pediátrica.**

La seguridad y eficacia de CLEAROVAC en niños de <18 años de edad no ha sido establecida.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes detallados en la sección 6.1.**
- **Insuficiencia cardíaca severa**
- **Deterioro grave en la salud general tal como deshidratación**
- **Carcinoma avanzado o alguna otra patología colónica causante de una fragilidad excesiva de la mucosa**
- **Fases agudas de inflamación del tracto intestinal que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;**
- **Perforación gastrointestinal o riesgo de perforación;**
- **Colitis tóxica o megacolon tóxico**
- **Pacientes con probabilidades de tener o que ya tengan un íleo**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Pacientes con probabilidades de tener o que ya tengan una obstrucción gastrointestinal o estenosis**
- **Trastornos del vaciado gástrico (por ej., gastroparesia, estasis gástrica)**
- **Niños y adolescentes menores de 18 años de edad**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de uso especiales

Este producto debe administrarse a pacientes de edad avanzada con un estado general frágil solo bajo supervisión médica.

Es probable que la diarrea causada por la administración de CLEAROVAC® provoque una alteración considerable de la absorción de los fármacos administrados simultáneamente (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene macrogol (polietilenglicol o PEG).

Se han notificado reacciones de tipo alérgico con preparados a base de macrogol: choque anafiláctico, erupción cutánea, urticaria, angioedema (ver sección 4.8).

No se esperan alteraciones de los electrolitos con este producto debido a su composición isotónica; sin embargo, excepcionalmente se han informado alteraciones de los electrolitos del agua en pacientes de riesgo. Los pacientes con anomalías electrolíticas deben corregirlas antes de la administración de la preparación de limpieza intestinal. Este producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con estas afecciones o en pacientes que usan medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de alteraciones de líquidos y electrolitos, como hiponatremia e hipopotasemia, o pueden aumentar el riesgo de posibles complicaciones (como pacientes con función renal alterada, insuficiencia cardíaca o tratados concomitantemente con diuréticos). En este caso, los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

El producto debe administrarse con cuidado y solo bajo supervisión médica en pacientes con tendencia a regurgitaciones o postrados en cama o pacientes con función neurológica alterada y / o trastornos motores debido al riesgo de neumonía por aspiración. El producto debe administrarse a estos pacientes en posición sentada y eventualmente a través de una sonda nasogástrica.

En pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, existe el riesgo de edema pulmonar agudo debido a la sobrecarga de agua.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este medicamento contiene sodio. Este medicamento contiene 2,890 g de sodio por sobre. Esto debe tenerse en consideración en pacientes con dieta estricta pobre en sal.

Colitis Isquémica

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de colitis isquémica, incluso graves, en pacientes tratados con macrogol para la preparación intestinal. Macrogol debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de colitis isquémica o en caso de uso concomitante de laxantes estimulantes (como bisacodilo o picosulfato de sodio). Los pacientes con dolor abdominal súbito, hemorragia rectal u otros síntomas de colitis isquémica deben ser evaluados de inmediato.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Diciembre de 2020 y la información para prescribir versión Diciembre de 2020 allegados mediante radicado No. 20221102472.

3.1.9.6 VITRAKVI® CAPSULAS DE 100 mg VITRAKVI® CAPSULAS DE 25 mg VITRAKVI® SOLUCION ORAL DE 20 mg/mL

Expediente : 20201285 / 20199891 / 20200411
Radicado : 20221102008 / 20221104111 / 20221104120
Fecha : 02/06/2022
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada capsula contiene larotrectinib sulfato 100 mg
- Cada capsula contiene larotrectinib sulfato 25 mg
- Cada ml de solución contiene larotrectinib sulfato 2,46 g

Forma farmacéutica:

- Cápsula dura
- Cápsula dura
- Solución oral

Indicaciones:

Vitakvi (larotrectinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (neurotrophic tyrosine receptor kinase [ntrk]),

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de vitrakvi se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen ntrk. Los efectos favorables de vitrakvi se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, vitrakvi sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de vitrakvi, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la alt y la ast en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la alt y la ast se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la alt y la ast, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de vitrakvi se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de vitrakvi al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de cyp3a4/p-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de cyp3a4/p-gp con vitrakvi debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando vitrakvi y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con vitrakvi y hasta al menos un mes después de la última dosis.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 04 del 09. Mar.21 allegado en el radicado inicial
- Información para prescribir versión 04 del 09. Mar.21 allegado en el radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi.

- Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

- Esquema de dosificación

Adultos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

- Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Suspender VITRAKVI hasta la recuperación al grado 1 o de vuelta al valor de referencia.
- Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg por vía oral dos veces al día	75 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Segunda	50 mg por vía oral dos veces al día	50 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Tercera	100 mg por vía oral una vez al día	25 mg/m ² por vía oral dos veces al día ^a

^a Los pacientes pediátricos que reciben 25 mg/m² por vía oral dos veces al día deben permanecer con esta dosis, incluso si la superficie corporal es mayor que 1.0 m² durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser 25 mg/m² por vía oral dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

- Administración conjunta con fuertes inhibidores e inductores de CYP3A4

Administración conjunta con fuertes inhibidores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI, incluyendo la toronja y el jugo de toronja. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inhibidor de CYP3A4, reducir la dosis de VITRAKVI al 50 %. Una vez discontinuado el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4 (véase la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Administración conjunta con fuertes inductores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inductor de CYP3A4, duplicar la dosis de VITRAKVI. Después de suspender el inductor durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inductor CYP3A4 (véase la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

- Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

- Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Advertir a los pacientes sobre conducir y usar máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Vitrakvi no les afecta negativamente. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

- Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib (ver sección 4.8). La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento.

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

- Anticoncepción en mujeres y hombres

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

- Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Vitrakvi se evaluó en 331 pacientes (población de seguridad general) con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, independientemente del estado de fusión del gen NTRK, que recibieron al menos una dosis de Vitrakvi en uno de los tres estudios clínicos, estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”). La mayoría (87 %) de los pacientes adultos (mayores de 18 años) recibieron 100 mg de Vitrakvi dos veces al día como dosis inicial. Se evaluaron tres niveles de dosis pediátrica con el 88 % de los pacientes pediátricos que recibieron una dosis inicial de 100 mg/m² (con un máximo de 100 mg) dos veces al día. La mediana de tiempo del tratamiento para la población general de seguridad fue de 8.0 meses (intervalo: 0.03 a 60.4).

Las características generales de la población de seguridad estaban compuestas por pacientes con una mediana de edad de 41 años (intervalo: 0.1, 84) y 35 % de los pacientes eran pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>20 %) con Vitrakvi fueron fatiga, vómito, aumento de ALT, aumento de AST, constipación, estreñimiento, náuseas, anemia y mareos.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Los grados más altos reportados con Vitrakvi fueron disminución del recuento de neutrófilos de grado 4, aumento

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de ALT y AST, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y anemia de grado 3, aumento de peso, fatiga, mialgia, trastornos de la marcha, mareos, náuseas, vómitos, debilidad muscular, parestesia y constipación. No hubo reacciones adversas mortales.

La suspensión permanente de Vitrakvi respecto a los eventos adversos que aparecen durante el tratamiento atribuidos al fármaco en estudio se produjo en el 2 % de los pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, debilidad muscular, náuseas, fístula enterocutánea, disminución de neutrófilos, lipasa elevada y amilasa elevada, pobreza emocional e hipoventilación). La mayoría de los eventos que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en los primeros tres meses de tratamiento.

- Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos reportadas en los estudios clínicos en pacientes tratados con Vitrakvi se muestran en la tabla 2. Se clasifican de acuerdo con la clase de sistema u órgano (MedDRA versión 22.0). El término del MedDRA más apropiado se utiliza para describir ciertas reacciones, sus sinónimos y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan según su frecuencia. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas a medicamentos reportadas en estudios clínicos en pacientes tratados con VITRAKVI (Análisis en grupo)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clase de sistema u órgano	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
	Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Trastornos de la marcha Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómito Estreñimiento	Disgeusia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Debilidad muscular	
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	Anemia Disminución del recuento de neutrófilos (neutropenia) Disminución del recuento de leucocitos (leucopenia)	
Investigaciones	Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de peso (aumento anormal de peso)	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N = 331), la reacción neurológica de grado máxima observada fue grado 3, que se observó en ocho (3 %) pacientes e incluyó mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1 % para cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos del 6 % de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos informados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (6 pacientes), parestesia (2 pacientes) y trastornos de la marcha (2 pacientes). Ninguna de estas reacciones adversas neurológicas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis u programa reducidos (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N = 331), la elevación de transaminasas de grado máximo observada fue el aumento de ALT de grado 4 en dos pacientes (<1 %) y el

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aumento de AST en un paciente (<1 %). Los eventos de grado 3 ocurrieron en diez pacientes (3 %) con ALT elevada y nueve pacientes (3 %) con AST elevada. La mayoría de las elevaciones de grado 3 aparecieron de forma transitoria en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 19 pacientes (5 %) cada uno, y se observaron aumentos de ALT y AST de grado 1 en 67 (18%) y 64 (19%) de pacientes, respectivamente. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que conducen a modificaciones de dosis ocurrieron en 17 (5 %) pacientes y 17 (5 %) pacientes, respectivamente (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

- Anomalías en las pruebas de laboratorio

Las reacciones adversas relevantes de laboratorio que cumplen con los criterios internos de ADR se muestran en la tabla 3 respecto a las anomalías de laboratorio.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio basadas en los informes de laboratorio.

Parámetro de laboratorio (SOC/PT)	Conjunto de análisis de seguridad general N= 331, n (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados
Investigaciones					
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	175(53)	28(8)	14(4)	2 (1)	219(66)
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	173(52)	24(7)	13(4)	3 (1)	213(64)
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	131(40)	43(13)	11(3)	0	185(56)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático					
Disminución del recuento de neutrófilos	33 (16)	44 (13)	27 (8)	7 (2)	111 (34)
Disminución del recuento de leucocitos	99 (29)	25 (8)	5 (2)	4(1)	133 (40)

Incluye anomalías de laboratorio que fueron reportadas como relacionadas con el tratamiento en al menos 5 % de los pacientes. Los datos se basan en el grado de toxicidad máxima informado durante el estudio, incluidos los pacientes que no tuvieron cambios con respecto al grado de referencia (tablas de turnos de laboratorio). No se produjeron eventos de grado 5. (NCI CTCAE) versión 4.03

Abreviaturas: ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa

- Información adicional sobre poblaciones especiales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes pediátricos

De los 331 pacientes tratados con Vitrakvi, 117 (35 %) tenían entre 28 días y 18 años de edad. El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue consistente en los tipos de eventos adversos reportados con los observados en la población adulta.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 de intensidad y se resolvieron sin modificación o interrupción de la dosis de Vitrakvi. Las reacciones adversas de vómitos (50% frente a 18% en adultos), disminución del recuento de leucocitos (20 % frente a 7 % en adultos), disminución del recuento de neutrófilos (31% frente a 5 % en adultos) y elevaciones de transaminasas (ALT 35 % frente a 23 % en adultos y AST 35 % frente a 22 % en adultos) fueron más frecuentes en pacientes pediátricos en comparación con adultos. Las elevaciones de las enzimas hepáticas en niños <1 año de edad pueden deberse a la inmadurez de la función hepática.

Pacientes geriátricos

De 331 pacientes en la población de seguridad general que recibieron Vitrakvi, 59(19 %) pacientes tenían ≥ 65 años y 14 (4%) pacientes tenían ≥ 75 años. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) es congruente con el observado en pacientes más jóvenes (<65 años). Las reacciones adversas como mareos y fatiga fueron más frecuentes en pacientes ≥ 65 años de edad.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, toronja o jugo de toronja) aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutin, rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente, (véase la sección “Posología y método de administración”).

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente., (véase la sección “Posología y método de administración”).

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) una vez al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 71% y 81%, respectivamente. (véase la sección “Posología y método de administración”).

- Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC del midazolam oral (un sustrato sensible de CYP3A) 1.7 veces en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un débil inhibidor de CYP3A. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda mantener en el apartado de precauciones y advertencias el siguiente texto:

Eficacia a través de los tipos de tumores:

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos,

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, interacciones y reacciones adversas.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi.

- Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

- Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

- Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Suspender VITRAKVI hasta la recuperación al grado 1 o de vuelta al valor de referencia.**
- Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.**
- Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.**

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg por vía oral dos veces al día	75 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Segunda	50 mg por vía oral dos veces al día	50 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Tercera	100 mg por vía oral una vez al día	25 mg/m ² por vía oral dos veces al día ^a

^a Los pacientes pediátricos que reciben 25 mg/m² por vía oral dos veces al día deben permanecer con esta dosis, incluso si la superficie corporal es mayor que 1.0 m² durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser 25 mg/m² por vía oral dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

- Administración conjunta con fuertes inhibidores e inductores de CYP3A4

Administración conjunta con fuertes inhibidores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI, incluyendo la toronja y el jugo de toronja. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inhibidor de CYP3A4, reducir la dosis de VITRAKVI al 50 %. Una vez discontinuado el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4 (véase la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Administración conjunta con fuertes inductores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inductor de CYP3A4, duplicar la dosis de VITRAKVI. Después de suspender el inductor durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inductor CYP3A4 (véase la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

- Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- **Neurotoxicidad**
- **Hepatotoxicidad**

- Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Vitrakvi se evaluó en 331 pacientes (población de seguridad general) con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, independientemente del estado de fusión del gen NTRK, que recibieron al menos una dosis de Vitrakvi en uno de los tres estudios clínicos, estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”). La mayoría (87 %) de los pacientes adultos (mayores de 18 años) recibieron 100 mg de Vitrakvi dos veces al día como dosis inicial. Se evaluaron tres niveles de dosis pediátrica con el 88 % de los pacientes pediátricos que recibieron una dosis inicial de 100 mg/m² (con un máximo de 100 mg) dos veces al día. La mediana de tiempo del tratamiento para la población general de seguridad fue de 8.0 meses (intervalo: 0.03 a 60.4).

Las características generales de la población de seguridad estaban compuestas por pacientes con una mediana de edad de 41 años (intervalo: 0.1, 84) y 35 % de los pacientes eran pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>20 %) con Vitrakvi fueron fatiga, vómito, aumento de ALT, aumento de AST, constipación, estreñimiento, náuseas, anemia y mareos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Los grados más altos reportados con Vitrakvi fueron disminución del recuento de neutrófilos de grado 4, aumento de ALT y AST, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y anemia de grado 3, aumento de peso, fatiga, mialgia, trastornos de la marcha, mareos, náuseas, vómitos, debilidad muscular, parestesia y constipación. No hubo reacciones adversas mortales.

La suspensión permanente de Vitrakvi respecto a los eventos adversos que aparecen durante el tratamiento atribuidos al fármaco en estudio se produjo en el 2 % de los pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, debilidad muscular, náuseas, fístula enterocutánea, disminución de neutrófilos, lipasa elevada y amilasa elevada, pobreza emocional e hipoventilación). La mayoría de los eventos que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en los primeros tres meses de tratamiento.

- Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos reportadas en los estudios clínicos en pacientes tratados con Vitrakvi se muestran en la tabla 2. Se clasifican de acuerdo con la clase de sistema u órgano (MedDRA versión 22.0). El término del MedDRA más apropiado se utiliza para describir ciertas reacciones, sus sinónimos y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan según su frecuencia. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas a medicamentos reportadas en estudios clínicos en pacientes tratados con VITRAKVI (Análisis en grupo)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clase de sistema u órgano	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
	Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Trastornos de la marcha Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómito Estreñimiento	Disgeusia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Debilidad muscular	
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	Anemia Disminución del recuento de neutrófilos (neutropenia) Disminución del recuento de leucocitos (leucopenia)	
Investigaciones	Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de peso (aumento anormal de peso)	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N = 331), la reacción neurológica de grado máxima observada fue grado 3, que se observó en ocho (3 %) pacientes e incluyó mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1 % para cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos del 6 % de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos informados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (6 pacientes), parestesia (2 pacientes) y trastornos de la marcha (2 pacientes). Ninguna de estas reacciones adversas neurológicas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis u programa reducidos (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Elevaciones de transaminasas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la base de datos de seguridad general (N = 331), la elevación de transaminasas de grado máximo observada fue el aumento de ALT de grado 4 en dos pacientes (<1 %) y el aumento de AST en un paciente (<1 %). Los eventos de grado 3 ocurrieron en diez pacientes (3 %) con ALT elevada y nueve pacientes (3 %) con AST elevada. La mayoría de las elevaciones de grado 3 aparecieron de forma transitoria en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 19 pacientes (5 %) cada uno, y se observaron aumentos de ALT y AST de grado 1 en 67 (18%) y 64 (19%) de pacientes, respectivamente. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que conducen a modificaciones de dosis ocurrieron en 17 (5 %) pacientes y 17 (5 %) pacientes, respectivamente (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

- Anomalías en las pruebas de laboratorio

Las reacciones adversas relevantes de laboratorio que cumplen con los criterios internos de ADR se muestran en la tabla 3 respecto a las anomalías de laboratorio.

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio basadas en los informes de laboratorio.

Parámetro de laboratorio (SOC/PT)	Conjunto de análisis de seguridad general N= 331, n (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados
Investigaciones					
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	175(53)	28(8)	14(4)	2 (1)	219(66)
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	173(52)	24(7)	13(4)	3 (1)	213(64)
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	131(40)	43(13)	11(3)	0	185(56)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático					
Disminución del recuento de neutrófilos	33 (16)	44 (13)	27 (8)	7 (2)	111 (34)
Disminución del recuento de leucocitos	99 (29)	25 (8)	5 (2)	4(1)	133 (40)

Incluye anomalías de laboratorio que fueron reportadas como relacionadas con el tratamiento en al menos 5 % de los pacientes. Los datos se basan en el grado de toxicidad máxima informado durante el estudio, incluidos los pacientes que no tuvieron cambios con respecto al grado de referencia (tablas de turnos de laboratorio). No se produjeron eventos de grado 5. (NCI CTCAE) versión 4.03

Abreviaturas: ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

De los 331 pacientes tratados con Vitrakvi, 117 (35 %) tenían entre 28 días y 18 años de edad. El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue consistente en los tipos de eventos adversos reportados con los observados en la población adulta.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 de intensidad y se resolvieron sin modificación o interrupción de la dosis de Vitrakvi. Las reacciones adversas de vómitos (50% frente a 18% en adultos), disminución del recuento de leucocitos (20 % frente a 7 % en adultos), disminución del recuento de neutrófilos (31% frente a 5 % en adultos) y elevaciones de transaminasas (ALT 35 % frente a 23 % en adultos y AST 35 % frente a 22 % en adultos) fueron más frecuentes en pacientes pediátricos en comparación con adultos. Las elevaciones de las enzimas hepáticas en niños <1 año de edad pueden deberse a la inmadurez de la función hepática.

Pacientes geriátricos

De 331 pacientes en la población de seguridad general que recibieron Vitrakvi, 59(19 %) pacientes tenían ≥ 65 años y 14 (4%) pacientes tenían ≥ 75 años. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) es congruente con el observado en pacientes más jóvenes (<65 años). Las reacciones adversas como mareos y fatiga fueron más frecuentes en pacientes ≥ 65 años de edad.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, toronja o jugo de toronja) aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente, (véase la sección “Posología y método de administración”).

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente., (véase la sección “Posología y método de administración”).

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) una vez al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 71% y 81%, respectivamente. (véase la sección “Posología y método de administración”).

- Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC del midazolam oral (un sustrato sensible de CYP3A) 1.7 veces en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un débil inhibidor de CYP3A. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

En cuanto a la solicitud de aprobación del ítem de vida útil, la Sala le recuerda al interesado que este debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.9.7 BELARA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19908328
Radicado : 20221110084
Fecha : 08/06/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acetato de clormadinona 2 mg., etinilestradiol 0,03 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal. Tratamiento de acné papulo-pustular moderado en mujeres para quienes está indicada la anticoncepción hormonal con etinilestradiol/acetato de clormadinona.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (chcs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse

Inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

O presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (vte).

- tromboembolismo venoso: vte actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. Ej., trombosis Venosa profunda [dvt] o embolia pulmonar [pe]).

- predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la apc (incluyendo el factor v leiden), deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de Proteína s.

- cirugía mayor con inmovilización prolongada.

- riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).

O presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ate).

- tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. Ej. Infarto de Miocardio) o afección prodrómica (p. Ej. Angina de pecho).

- enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. Ej. Accidente Isquémico transitorio, tia).

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y Anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la Presencia de un factor de riesgo grave como:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares
- hipertensión grave
- dislipoproteinemia grave

pérdida de control de la diabetes mellitus

hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba

De 140/90 mm hg)

hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad

prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo

síndrome de dubin-johnson, síndrome de rotor, trastornos del flujo biliar

antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos

dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal

primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)

presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. Ej., de mama o útero

alteraciones graves del metabolismo lipídico

pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave

primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales

alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas

alteraciones motoras (particularmente paresia)

aumento de ataques epilépticos

depresión grave

otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores

amenorrea de causa desconocida

hiperplasia endometrial

hemorragia genital de causa no conocida.

hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una
Contraindicación.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están también contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (chc). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de aoc está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de aoc en otros vasos sanguíneos, p. Ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (vte)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (chc) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (vte), comparado con la no utilización. Los productos que

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de vte. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de vte se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de vte con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de vte es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el chc después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un chc y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un vte en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un vte en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un chc que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un vte en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los chcs que contienen clormadinona con el riesgo con los chcs que contienen levonorgestrel.

El número de vtes por año con dosis bajas de chcs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El vte puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Factores de riesgo para vte

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de chc puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de vte. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un chc (ver sección 4.3).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla: factores de riesgo para vte

Factor de riesgo comentario

Obesidad (índice de masa corporal (imc) superior a 30 kg/m²). El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del imc.

Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.

Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de vte, en especial en mujeres con otros factores de riesgo. En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03mg y acetato de clormadinona 2mg.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. Ej. Antes de los 50 años). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe referir a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier chc.

Otras enfermedades asociadas al vte. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.

Aumento de la edad. En especial por arriba de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o

Progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre "fertilidad, embarazo y lactancia", ver sección 4.6).

Síntomas de vte (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un chc.

Los síntomas de una trombosis venosa profunda (dvt) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (pe) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. Ej. "falta de aliento", "tos") son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos

Más frecuentes o menos graves (p. Ej. Infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una Extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (ate)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los chcs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. Ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de ate

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de chc aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de ate o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un chc (ver sección 4.3).

Tabla: factores de riesgo de ate

Factor de riesgo comentario

Aumento de la edad. En especial por arriba de los 35 años.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabaquismo. Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un chc. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.

Hipertensión

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²). El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del bml.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. Ej. Menos de 50 años). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un chc.

Migraña. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de chc (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos. Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ate

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un chc.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (tia).

Los síntomas de infarto de miocardio (mi) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Las usuarias de chc deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (hpv). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también "examen médico").

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (rr = 1.24). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de chc, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de chc es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de antioceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los chc. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de chc. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de chc hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de chc.

Los chc pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas

Enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- O epilepsia
- O esclerosis múltiple
- O tetania
- O migraña (ver también sección 4.3)
- O asma
- O insuficiencia cardíaca o renal
- O corea menor
- O diabetes mellitus (ver también sección 4.3)

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- O enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- O dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- O enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- O obesidad
- O hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- O endometriosis
- O varicosis
- O flebitis (ver también sección 4.3)
- O alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- O mastopatía
- O mioma uterino
- O herpes gestacional
- O depresión (ver también sección 4.3)
- O enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de Clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros chcs, los síntomas de vte y ate, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por hiv (sida) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver "examen médico").

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver "administración irregular de las tabletas"), los vómitos o

Trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos.

Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver "administración irregular de las tabletas", "instrucciones en caso de vómitos" y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas Recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las Instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de alt

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis c (hcv) con Medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (alt) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (uln) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (chcs) (ver secciones 4.3 y 4.5).

También se observaron aumentos en los niveles de alt durante el uso concomitante de combinación de Glecaprevir/pibrentasvir y chcs que contienen etinilestradiol (ver secciones 4.3 y 4.5)

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado No. 20221110084
- Información para prescribir CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado No. 20221110084

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y forma de administración

Posología

<u>21</u>	<u>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual no se toman tabletas recubiertas;</u>
-----------	---

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<p><u>la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta. Tras el intervalo de siete días sin medicamento, la medicación deberá reanudarse con el siguiente blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no. Las tabletas recubiertas deben extraerse del blíster que indique la posición marcada con el día de inicio y deben tragarse enteras, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas recubiertas deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</u></p>
21+7	<p>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta activa color rosa pálido a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual se toman las tabletas de placebo color blanco; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta activa. Tras el intervalo de siete días en las que se tomaron las tabletas con placebo, la medicación deberá reanudarse con la primera tableta recubierta activa del siguiente blíster de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</p> <p>La primera tableta activa debe extraerse del blíster que indique la posición marcada como "inicio" y debe tragarse entera, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas activas y de placebo restantes deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</p>

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se debe tomar el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días sin medicamento/intervalo con tabletas de placebo.

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa también puede tomarse en el 2º a 5º quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



caso, se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los siete primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de cinco días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado

La mujer debe iniciar con la toma de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día siguiente al habitual intervalo sin tabletas o al intervalo con placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con progestágeno (“POP”)

La primera tableta recubierta de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe tomar el día después de haber dejado la preparación de progestágeno solo. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Cambio de una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal

Se pueden empezar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

La administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre

Después del parto, las mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales mecánicas de anticoncepción.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas durante los primeros siete días.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia (ver sección 4.6)

Las mujeres que estén lactando no deben tomar tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Después de suspender el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Tras finalizar la administración de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, no puede excluirse la reaparición de síntomas de acné después de la suspensión de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. En este caso, deberá considerarse un tratamiento alternativo para tratar el acné.

Administración irregular de las tabletas

Si la usuaria ha olvidado tomar una tableta recubierta/tableta recubierta activa, pero no han transcurrido más de 12 horas, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de forma habitual.

Si el intervalo regular de toma/de las tabletas activas se ha excedido más de 12 horas, la protección anticonceptiva de la preparación disminuye. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

1. No debe suspenderse la toma de las tabletas por más de 7 días
2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de tabletas para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo- hipófisis-ovario.

Las siguientes tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas se deben tomar inmediatamente, aun si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las otras tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas deberán tomarse de manera regular. Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo mecánico, como por ejemplo preservativos, durante los siete días posteriores. Si se omitieron tabletas en la semana 1 del ciclo y hubo relaciones sexuales en los siete días anteriores a la falta de las tabletas (incluido el intervalo sin tabletas/intervalo con placebo), debería considerarse la posibilidad

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de un embarazo. Cuantas más tabletas se omitan y cuanto más cerca estén del intervalo regular sin tabletas/tabletas con placebo, mayor será el riesgo de un embarazo.

Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas/tabletas activas, el siguiente paquete de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe iniciar tan pronto como se terminen las tabletas/tabletas activas del paquete actual, es decir, no deberá haber intervalo/intervento de tabletas de placebo entre los blísteres. El sangrado por privación normal probablemente no ocurra hasta que se haya utilizado el segundo paquete; sin embargo, a menudo se puede producir sangrado o manchado durante la administración de las tabletas. Si no se produce el sangrado por privación después de tomar el segundo paquete, se debe realizar una prueba de embarazo.

21+7	Las tabletas de placebo olvidadas (tabletas 22-28) no afectan la confiabilidad anticonceptiva y, por lo tanto, pueden descartarse. Sin embargo, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente el intervalo de tabletas de placebo.
------	---

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea

Si se producen vómitos dentro de las primeras 4 horas posteriores a la administración de las tabletas/tabletas activas o si se desarrolla diarrea grave, la absorción puede ser incompleta y no se garantiza la anticoncepción confiable. En este caso, se deben seguir las instrucciones en “Administración irregular de tabletas” (ver arriba). Debe continuarse la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Recomendaciones para las mujeres que requieren anticoncepción y concomitantemente sufren un grado moderado de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné debe manejarse en estrecha colaboración con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado para las mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, se puede esperar una mejoría de los síntomas del acné después de 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si no se observa un inicio de acción después de 3 ciclos de medicación, se debe considerar un tratamiento alternativo para los síntomas del acné. La duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 12 meses (ver sección 5.1). Las mujeres deben ser informadas acerca de la posible reaparición de los síntomas del acné después de la interrupción del tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cómo posponer un sangrado por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster/las tabletas activas de otro blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg sin un intervalo sin tabletas/tomando las tabletas de placebo. La extensión puede durar tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo paquete. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado o manchado (spotting). La toma regular de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se reanuda luego del intervalo habitual de 7 días sin tabletas/toma de tabletas de placebo. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte su próximo intervalo sin tabletas/tabletas de placebo tantos días como quiera. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que ella no tenga una hemorragia por privación y experimentará un sangrado y manchado durante el paquete blíster posterior (al igual que cuando se retrasa un período).

Población pediátrica

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado su uso después a la menopausia.

INSERTO

CÓMO TOMAR BELARA®

Siempre tome BELARA® exactamente como le haya indicado su médico. Si no está segura, consulte a su médico.

Modo de Administración

Tomar vía oral.

Cómo y cuándo debe tomar BELARA®

Presione hacia tuera la primera tableta del ciclo, de acuerdo al día de la semana que Corresponde (por ejemplo 'Do' para Domingo) y trague sin masticarlo. Posteriormente tomar otra tableta a la misma hora del día en dirección de las flechas, si es posible, a la misma hora del día, preferentemente por la noche. Si es imposible, el intervalo entre la toma de dos comprimidos debe ser de 24 horas. Los días del ciclo impresos en el blíster permite comprobar todos los días si ya ha tomado la tableta para ese día en particular.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tome una tableta al día durante 21 días consecutivos. Posteriormente hay un descanso de 7 días. Normalmente 2 a 4 días después de tomar la última tableta se presenta un sangrado por privación similar al de la menstruación. Tras el descanso de 7 días continúe tomando las tabletas del nuevo blíster de BELARA®, no importa si el sangrado ha cesado o no.

Cuando se puede iniciar a tomar BELARA®

Si no ha tomado anteriormente anticonceptivos orales (durante el último ciclo menstrual):

Tome la primera tableta de BELARA® el primer día de su siguiente periodo menstrual. La anticoncepción inicia el primer día de administración de BELARA® y dura hasta el último día del descanso de 7 días.

Si su menstruación ya ha comenzado, tome la primera tableta entre el 2do a 5to día de su menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas de anticoncepción mecánicas los primeros 7 días de la administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar BELARA®.

Si ha tomado anteriormente otro anticonceptivo hormonal combinado:

Tome todas las tabletas del blíster anterior como de costumbre. Debe iniciar a tomar BELARA® el día siguiente del término del intervalo libre de tabletas o del intervalo de toma de tabletas inactivas de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si ha tomado un anticonceptivo oral que contiene sólo progestágeno (píldoras de progestina solo, POP):

Cuando se ha usado un anticonceptivo oral conteniendo sólo progestina, se puede ausentar el sangrado por privación similar a su menstruación. La primera tableta de BELARA® se debe tomar el día siguiente que usted tomó el último anticonceptivo 'POP'. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales durante los primeros 7 días de la administración.

Si ha usado anteriormente inyección hormonal o un implante anticonceptivo:

La toma de la primera tableta de BELARA® tiene que iniciar el día de la remoción del Implante o el día que se tenía prevista la inyección. En este caso, debe utilizar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales los primeros 7 días de la administración.

Si ha tenido un aborto espontáneo o inducido en los primeros tres meses de embarazo:

Después de un aborto espontáneo inducido, usted puede empezar a tomar BELARA® inmediatamente. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si ha dado a luz o ha tenido un aborto espontáneo entre el 3er y 6to mes de embarazo:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si no está amamantando puede iniciar a tomar BELARA® entre el día 21 al 28 después del nacimiento. No es necesario usar un método anticonceptivo mecánico adicional. Sin embargo, si la administración inicia después del día 28 posterior al nacimiento, debe tomar medidas anticonceptivas adicionales los primeros 7 días de administración. Si ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar hasta la siguiente menstruación antes de iniciar la administración de BELARA®. Por favor recuerde que no debe tomar BELARA® si usted está amamantando (ver Sección “embarazo y lactancia”).

Durante cuánto tiempo puede tomar BELARA®?

Usted puede tomar BELARA® tanto tiempo como lo desee, siempre y cuando esto no esté limitado por los riesgos para su salud (ver secciones 2.1 y 2.2) Después de dejar de tomar BELARA® el inicio de su próxima menstruación puede estar retrasado en alrededor de una semana.

Qué deberá hacer si presenta vomito o diarrea mientras esté tomando BELARA®?
Si el vómito o la diarrea se producen en las 4 horas después de tomar la tableta, es posible que las sustancias activas de BELARA® no se absorban por completo. Esta situación se asemeja a cuando olvida tomar una tableta, es necesario que tome una tableta nueva de un nuevo blíster. Es posible tomar la tableta dentro de las siguientes 12 horas después de la toma de la última tableta y después puede seguir tomando BELARA® como de costumbre. Si esto no es posible o ya han pasado más de 12 horas, por favor Siga las instrucciones de la sección 3.4 “Si ha olvidado tomar BELARA®” o Consulte a su médico.

Si toma más BELARA® de lo que debería tomar.
No existe evidencia de signos severos de envenenamiento después de haber ingerido una gran cantidad de tabletas en una toma. Pueden presentarse náusea, vómito y, particularmente en mujeres jóvenes, un ligero sangrado de la vagina. En este caso, por favor consume a su médico. Si es necesario, se revisará el balance de sal y agua y la función del hígado.

Si olvido tomar BELARA®
Si ha olvidado tomar una tableta a la hora de costumbre, debe tomarla dentro de las próximas 12 horas a más tardar. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Puede seguir tomando las tabletas como de costumbre. Si el intervalo de consumo supere las 12 horas, la protección anticonceptiva de BELARA® no se puede garantizar. La última tableta olvidada debe ingerirse inmediatamente y continuar tomando BELARA® como de costumbre, incluso si esto Puede implicar la ingesta de dos tabletas en un solo día. Adicionalmente debe usar un segundo método anticonceptivo mecánico (por ejemplo, condones) durante los próximos 7 días. Si el blíster en uso tiene

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



menos de 7 tabletas, el próximo blíster de BELARA® debe empezarse tan pronto como las tabletas del blíster en uso se hayan terminado, es decir, no debe haber descanso entre los dos blíster (regla de los 7 días).

El sangrado normal por privación (menstruación) probablemente no se presente hasta que el nuevo blíster se haya terminado. Puede haber un aumento en el adelanto del sangrado o en el flujo vaginal sanguinolento mientras el nuevo blíster se termina.

Cuanto más tabletas se hayan olvidado, mayor es el riesgo de reducción de la protección contra embarazos. Si ha olvidado una o más tabletas en 1 semana y ha tenido relaciones sexuales una semana antes del olvido, debe percatarse de que existe un riesgo de embarazo. Lo mismo aplica si olvida una o más tabletas y no presenta sangrado en el periodo libre de tabletas. En estos casos, consulte a su médico.

Si Desea Retrasar su periodo menstrual

Incluso si no es recomendado, el retraso de su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible si continúa tomando las tabletas de un blíster nuevo de BELARA® en lugar del periodo libre de tabletas, hasta el término del segundo blíster.

Puede que experimente un manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual durante el uso del segundo blíster.

Después del periodo habitual de descanso de 7 días, continúe con el siguiente blíster.

Debe consultar a su médico antes de decidir retrasar su menstruación.

Si desea cambiar al día de su menstruación.

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, su menstruación o sangrado por privación se presentará en el intervalo que no toma tabletas. Si quiere cambiar el día de inicio, puede reducir el periodo libre de tabletas (pero nunca aumentarlo). Por ejemplo, si su periodo sin tabletas comienza un viernes y desea cambiarlo al martes (3 días antes) debe iniciar un nuevo blíster 3 días antes de lo habitual. Si acortas el periodo de ausencia de tabletas (por ejemplo 3 días menos), entonces puede ser que no presente sangrado durante el periodo sin tabletas. Podría presentar manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual.

Si no está segura del procedimiento, consulte a su médico.

Si deja de tomar BELARA®

Cuando deje de tomar BELARA® sus ovarios reanudarán en breve su actividad y puede quedar embarazada.

Población pediátrica

Belara® sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adultos

Belara® no está indicado su uso después a la menopausia.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE).
 - Tromboembolismo venoso: VTE actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [DVT] o embolia pulmonar [PE]).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ATE).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, TIA).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia grave
- Pérdida de control de la diabetes mellitus
- Hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba de 140/90 mm Hg)
- Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, trastornos del flujo biliar
- Antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos
- Dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal (ver sección 4.8)
- Primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
- Presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. ej., de mama o útero
- Alteraciones graves del metabolismo lipídico
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave
- Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
- Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- Alteraciones motoras (particularmente paresia)
- Aumento de ataques epilépticos
- Depresión grave
- Otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores
- Amenorrea de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial
- Hemorragia genital de causa no conocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación (ver sección 4.4).

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos.

Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de AOC en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AOC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AOC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un TEV en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los AOCs que contienen clormadinona con el riesgo con los AOCs que contienen levonorgestrel.

El número de TEV por año con dosis bajas de AOCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de VTE, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/píldora/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CHC.
Otras condiciones médicas asociadas al VTE.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por arriba de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC. Los síntomas de una trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AOCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AOC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por arriba de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un CHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menor de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar un CHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la gravedad de las migrañas durante el uso de CHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también “Examen médico”).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1.24). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de AOC, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de AOC.

Los AOCs pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos- progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma
- insuficiencia cardíaca o renal
- corea menor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varicosis
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3)
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros AOCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver “Examen médico”).

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver “Administración irregular de las tabletas”), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver “Administración irregular de las tabletas”, “Instrucciones en caso de vómitos” y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración. Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum petforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (ULN) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) También se observaron en pacientes tratados con

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



glecaprevir/pibrentasvir, aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipiente

Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben

INSERTO

Tenga especial cuidado con BELARA®

-Si usted fuma. Fumar incrementa el riesgo de efectos secundarios serios para el corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos orales combinados.

Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos. Esto se aplica especialmente a mujeres mayores de 35 años. Fumadoras sobre los 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

- Si tiene presión alta, niveles anormales de grasas en la sangre, si tiene sobre peso o diabetes. En tal caso el riesgo de efectos secundarios serios (como infarto cardiaco, embolismo, derrame cerebral, y tumores hepáticos) esta aumentado.

-Si alguno de los siguientes factores de riesgo está presente, aparece o se agrava mientras está tomando BELARA®, debe consultar a su médico inmediatamente. Su médico decidirá si usted puede continuar tomando BELARA®".

- Bloqueo de los vasos sanguíneos y otras enfermedades de los vasos sanguíneos
Hay evidencia que el riesgo de coágulos en las venas y arterias aumenta, si usted toma anticonceptivos orales. Esto podría causar posibles ataques al corazón, derrames cerebrales, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Sin embargo, estos acontecimientos son raros durante la administración de anticonceptivos orales.

El riesgo de coágulos sanguíneos que bloquean las venas (tromboembolismo) es mayor cuando se utilizan anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo es más alto durante el primer año en el cual la mujer utiliza el anticonceptivo oral combinado. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo asociado con el embarazo, el cual se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. En 1-2% de los casos, el bloqueo de los vasos es letal. No se conoce como BELARA® ejerce influencia sobre el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

Por favor, consulte a su médico tan pronto como sea posible si nota síntomas de trombosis o embolia pulmonar tales como:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Dolor y/o hinchazón en brazos o piernas.
- Dolor grave repentino en el pecho que puede o no irradiarse al brazo izquierdo.
- Falta de aire repentina, tos súbita de causa desconocida.
- Dolor de cabeza inesperadamente severo o prolongado.
- Pérdida parcial o total de la visión, visión doble, dificultades al hablar o en encontrar las palabras correctas.
- Mareo, colapso (en algunos casos incluyendo crisis epilépticas).
- Debilitamiento repentino o considerable adormecimiento en una parte o un lado del cuerpo.
- Problemas de movimiento.
- Dolor repentino insoportable en el vientre.

Si usted nota un aumento en la frecuencia o intensidad de los ataques de migraña durante el uso de BELARA® (el cual puede indicar un desorden en el suministro de sangre en el cerebro) consulte inmediatamente a su médico, quien pudiera aconsejarle suspender inmediatamente el uso de BELARA®.

El riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos se incrementa debido a los siguientes factores:

- Edad.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares de bloqueo de vasos (por ejemplo, en hermanos, o padres que tuvieron trombosis en su juventud). Si esto se aplica a usted, su médico debe mandarla a un especialista (por ejemplo, para medir la coagulación de sangre) antes de empezar a usar BELARA®.
- Sobrepeso considerable, es decir un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².
- Cambio anormal en las grasas y proteínas en la sangre [disliproteinemia].
- Presión sanguínea alta.
- Enfermedad de las válvulas del corazón.
- Desorden en los latidos del corazón (fibrilación arterial).
- Largos periodos de descanso, operaciones mayores, operaciones en las piernas o daños graves. En estos casos debe informar inmediatamente a su médico. El médico aconsejará suspender el tratamiento con BELARA® al menos cuatro semanas antes de la operación y le indicará como y cuando empezar nuevamente a tomarla (generalmente no antes de dos semanas después que esté nuevamente activo y deambulando).
- Otras enfermedades que afecten la circulación de la sangre como diabetes, lupus eritematoso sistémico (enfermedad del sistema inmunológico), síndrome hemolítico urémico (enfermedad de la sangre que daña los riñones), enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa (inflamación crónica del intestino) y anemia de células falciformes (Enfermedad de la sangre). Un tratamiento adecuado de estas enfermedades puede Reducir el riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Cáncer**

Algunos estudios muestran que existe un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en el cuello del útero en mujeres en las cuales el cuello del útero está infectado con algún virus de transmisión sexual (HPV) toma anticonceptivos orales por un largo periodo de tiempo. Sin embargo, no está claro en qué grado estos resultados están afectados por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Estudios reportan un ligero aumento de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Durante el transcurso de 10 años después de dejar de usar AOC el aumento de riesgo retoma gradualmente con la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En casos infrecuentes los tumores hepáticos benignos e incluso, en menores casos Los malignos, han sido reportados durante la toma de anticonceptivos orales. Estos pueden ocasionar sangrado interno peligroso. En caso de dolor abdominal severo que no desaparece por sí solo, debe consultar a su médico.

- **Otras Enfermedades**

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras están tomando anticonceptivos orales. Si su presión arterial aumenta considerablemente al tomar BELARA® su médico le dirá si debe dejar de tomar BELARA® y prescribir un medicamento para bajar la presión arterial. Tan pronto como presión arterial vuelva a sus valores normales, puede empezar a tomar BELARA® de nuevo.

Si usted ha padecido herpes durante un embarazo previo, este puede reaparecer durante el uso de un anticonceptivo oral.

Si usted tiene ciertos trastornos en los valores de grasas en la sangre (hipertrigliceridemia) o con antecedentes en la familia, el aumento de inflamación del páncreas se incrementa durante la administración de BELARA®. Si tiene alteraciones agudas o crónicas de la función del hígado, su médico puede suspender el uso de BELARA® hasta que los valores de la función hepática retomen a lo normal. Si sufrió ictericia durante el un embarazo previo

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



o mientras tomaba anticonceptivos orales, y esta reaparece, su médico le aconsejará suspender el uso de Belara®".

Si es diabética y su azúcar en sangre esté bajo control y está tomando BELARA® su Médico la examinará cuidadosamente mientras esté tomando BELARA® puede ser que sea necesario modificar el tratamiento de la diabetes.

Infrecuentemente, pueden aparecer manchas cafés en su piel (cloasma), particularmente si usted lo tuvo durante un embarazo previo. Si usted sabe que tiene Predisposición, debe evitar la exposición al sol y la luz ultravioleta mientras consuma BELARA®.

Enfermedad que pueden afectar negativamente
Es necesaria una especial supervisión médica:

- Si usted padece epilepsia
- Si usted padece esclerosis múltiple
- Si usted padece calambres musculares (tetania)
- Si usted padece migraña (ver sección 2.1)
- Si usted padece asma
- Si usted tiene un corazón o riñones débiles (ver sección 2.1.)
- Si usted padece de Baile de San Vito (Corea menor)
- Si usted es diabética (ver sección 2.1 y 2.2 'otras enfermedades')
- Si usted tiene una enfermedad del hígado (ver sección 2.1)
- Si usted tiene trastornos de metabolismo de grasas (ver sección 2.1)
- Si usted padece trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- Si usted tiene sobrepeso considerable
- Si usted tiene presión sanguínea alta (ver sección 2.1)
- Si usted tiene endometriosis (cuando el tejido que recubre la cavidad de su útero llamado endometrio, se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (ver también sección 2.1.)
- Si usted tiene venas varicosas o inflamación de venas (ver sección 2.1)
- Si usted presenta problemas de coagulación sanguínea (ver sección 2.1)
- Si usted tiene una enfermedad en los senos (mastopatía)
- Si usted tuvo tumores benignos en el útero (miomas)
- Si usted ha tenido ampollas (herpes gestacional) durante el embarazo anterior
- Si usted padece de depresión (ver también sección 2.1)
- Si usted padece de Inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa)
- Si usted está siendo tratada por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina
- Si usted está tomando medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Por favor consulte a su médico si usted tiene o ha tenido una de estas enfermedades, o si se presenta mientras esté tomando BELARA®.

- Eficacia

Si toma de manera irregular el anticonceptivo o tiene vómitos o diarrea después de la administración (ver sección 3.5) o si toma otros medicamentos al mismo tiempo (ver Sección 2.3), el efecto del anticonceptivo puede verse afectado. En muy raros casos los desórdenes metabólicos pueden afectar la eficacia anticonceptiva. Aunque tome correctamente los anticonceptivos orales, ello no garantiza un control completo de la natalidad.

- Sangrado Irregular

Especialmente en los primeros meses de tomar anticonceptivos orales, el sangrado irregular de la vagina (sangrado/manchas) puede ocurrir, si persiste durante 3 meses, o se repite después de ciclos regulares previos, por favor consulte a su médico.

La presencia de manchas puede ser una señal de una reducción del efecto anticonceptivo. En algunos casos, la hemorragia por privación (menstruación) puede estar ausente después de que se ha tomado por 21 días BELARA®. Si usted ha tomado BELARA® de acuerdo con las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si BELARA® no fue tomada según las instrucciones antes de una ausencia de hemorragia por privación, se debe descartar con seguridad el embarazo antes de continuar tomando BELARA®.

Nuevas reacciones adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

- a) Los estudios clínicos realizados con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, sangrado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.
- b) Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en un estudio clínico con 1,629 mujeres.

Las frecuencias se definen como sigue:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raro: $< 1/10\ 000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Grupo sistémico	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	muy raras ($< 1/10\ 000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal	Vulvovaginitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco incluidas reacciones alérgicas de la piel			Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en lípidos en sangre incl. hipertriglicidemia	aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo, nerviosismo, irritabilidad	disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso		mareos, migraña (y/o su agravamiento)				
Trastornos oculares		alteraciones visuales*		conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto		
Trastornos del oído y del laberinto				pérdida repentina de audición, acúfenos		
Trastornos vasculares				hipertensión, hipotensión, colapso cardiovascular, vena varicosa, trombosis venosa, tromboembolismo venoso o arterial		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca, hiperhidrosis	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipericosis	eritema nudoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		sensación de pesadez	hambelgia, trastornos musculares			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea	dolor en la parte inferior del abdomen	galactorrea	aumento de las mamas, menorragia, síndrome premenstrual	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		cansancio, edema, aumento de peso			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea			Exploraciones complementarias	

Acta No. 01 de 2023 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas a los principios activos etinilestradiol y acetato de clormadinona en la experiencia post comercialización: pérdida de cabello, astenia y reacciones alérgicas/reacciones cutáneas/ronchas, leucorrea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg:

- Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan CHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4
- Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de CHCs.
- En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser una amenaza para la vida (ver sección 4.4).
- Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.4).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección 4.4.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

INSERTO

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, BELARA® puede causar efectos secundarios, aunque no se presente en todas las personas.

La frecuencia con la que los efectos secundarios han sido reportados son los Siguietes:

Muy comunes: afectan a más de 1 en 10 usuarias:

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Náuseas, flujo vaginal dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado intermenstrual, manchado, dolor de cabeza, dolor de senos.

Comunes: afectan a menos de 1 en 10, pero más de 1 de cada 100 usuarias:

Depresión, irritabilidad, nerviosismo, mareos, migraña (y/o agravamiento de estos), trastornos visuales, vómito, acné, dolor en el vientre, astenia sensación de pesadez en las piernas, retención de agua, aumento de peso, aumento en la presión sanguínea, caída de cabello, reacciones alérgicas dérmicas/cutáneas/urticaria.

Poco comunes: afectan a menos de 1 en 100, pero más de 1 de cada 1000 usuarias:

Dolor de estómago, ruidos intestinales, diarrea, problemas de pigmentación, manchas marrones en la cara, piel seca, dolor de espalda, problemas musculares, secreciones en los senos, cambios benignos en el sistema conectivo de los senos, infecciones por hongos en la vagina, disminución del libido, tendencia a sudar, cambios en los niveles de lípidos como aumento de triglicéridos.

Raro: afectan a menos de 1 de cada 1000 pero a más de 1 de 10,000 usuarias: Conjuntivitis, molestias al usar lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión sanguínea alta, presión sanguínea baja, colapsos de circulación sanguínea, venas varicosas, trombosis venosa, eczema, piel inflamada, picazón, empeoramiento de la psoriasis, exceso de vello en cuerpo y cara, agrandamiento de senos, inflamación vaginal, aumento o alargamiento de la menstruación, síndrome premenstrual (problemas físicos y emocionales antes del inicio de la menstruación), aumento de apetito.

Muy Raras afectan a menos de 1 de cada 10,000 usuarias, incluyendo casos aislados:

Eritema nudoso.

Los anticonceptivos orales combinados también han sido vinculados con un aumento de riesgos de enfermedades graves y los siguientes efectos secundarios:

- Riesgo de obstrucción de las venas y arterias (ver sección 2.2)
- Riesgo de enfermedades del tracto biliar (ver sección 2.2)
- Riesgo de tumores (por ejemplo, tumores del hígado, que en casos aislados han causado sangrados en la cavidad abdominal que amenazan la vida, cáncer en el cuello de la útero y senos (ver sección 2.2)
- Empeoramiento de la inflamación crónica de intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver sección 2.2).

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Por favor lea la información de la sección 2.2 con cuidado, y si es necesario, consulte inmediatamente a su médico.

Si alguna de estas reacciones secundarias toma seriedad, si nota algún efecto que no esté mencionado en el instructivo, por favor informe inmediatamente a su médico

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

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

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y forma de administración

Posología

21	<p><u>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual no se toman tabletas recubiertas; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta. Tras el intervalo de siete días sin medicamento, la medicación deberá reanudarse con el siguiente blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</u></p> <p><u>Las tabletas recubiertas deben extraerse del blíster que indique la posición marcada con el día de inicio y deben tragarse enteras, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas recubiertas deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</u></p>
21+7	<p>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta activa color rosa pálido a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual se toman las tabletas de placebo color blanco; la hemorragia por</p>

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	<p>privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta activa. Tras el intervalo de siete días en las que se tomaron las tabletas con placebo, la medicación deberá reanudarse con la primera tableta recubierta activa del siguiente blíster de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</p> <p>La primera tableta activa debe extraerse del blíster que indique la posición marcada como “inicio” y debe tragarse entera, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas activas y de placebo restantes deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</p>
--	---

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se debe tomar el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días sin medicamento/intervalo con tabletas de placebo.

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa también puede tomarse en el 2º a 5º quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los siete primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de cinco días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La mujer debe iniciar con la toma de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día siguiente al habitual intervalo sin tabletas o al intervalo con placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con progestágeno (“POP”)

La primera tableta recubierta de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe tomar el día después de haber dejado la preparación de progestágeno solo. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Cambio de una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal

Se pueden empezar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

La administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre

Después del parto, las mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales mecánicas de anticoncepción.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas durante los primeros siete días.

Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia (ver sección 4.6)

Las mujeres que estén lactando no deben tomar tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después de suspender el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Tras finalizar la administración de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, no puede excluirse la reaparición de síntomas de acné después de la suspensión de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. En este caso, deberá considerarse un tratamiento alternativo para tratar el acné.

Administración irregular de las tabletas

Si la usuaria ha olvidado tomar una tableta recubierta/tableta recubierta activa, pero no han transcurrido más de 12 horas, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de forma habitual.

Si el intervalo regular de toma/de las tabletas activas se ha excedido más de 12 horas, la protección anticonceptiva de la preparación disminuye. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

- 1. No debe suspenderse la toma de las tabletas por más de 7 días**
- 2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de tabletas para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo- hipófisis-ovario.**

Las siguientes tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas se deben tomar inmediatamente, aun si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las otras tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas deberán tomarse de manera regular. Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo mecánico, como por ejemplo preservativos, durante los siete días posteriores. Si se omitieron tabletas en la semana 1 del ciclo y hubo relaciones sexuales en los siete días anteriores a la falta de las tabletas (incluido el intervalo sin tabletas/intervalo con placebo), debería considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantas más tabletas se omitan y cuanto más cerca estén del intervalo regular sin tabletas/tabletas con placebo, mayor será el riesgo de un embarazo.

Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas/tabletas activas, el siguiente paquete de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe iniciar tan pronto como se terminen las tabletas/tabletas activas del paquete actual, es decir, no deberá haber intervalo/intervalo de tabletas de placebo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



entre los blísteres. El sangrado por privación normal probablemente no ocurra hasta que se haya utilizado el segundo paquete; sin embargo, a menudo se puede producir sangrado o manchado durante la administración de las tabletas. Si no se produce el sangrado por privación después de tomar el segundo paquete, se debe realizar una prueba de embarazo.

21+7	Las tabletas de placebo olvidadas (tabletas 22-28) no afectan la confiabilidad anticonceptiva y, por lo tanto, pueden descartarse. Sin embargo, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente el intervalo de tabletas de placebo.
------	---

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea

Si se producen vómitos dentro de las primeras 4 horas posteriores a la administración de las tabletas/tabletas activas o si se desarrolla diarrea grave, la absorción puede ser incompleta y no se garantiza la anticoncepción confiable. En este caso, se deben seguir las instrucciones en “Administración irregular de tabletas” (ver arriba). Debe continuarse la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Recomendaciones para las mujeres que requieren anticoncepción y concomitantemente sufren un grado moderado de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné debe manejarse en estrecha colaboración con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado para las mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, se puede esperar una mejoría de los síntomas del acné después de 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si no se observa un inicio de acción después de 3 ciclos de medicación, se debe considerar un tratamiento alternativo para los síntomas del acné. La duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 12 meses (ver sección 5.1). Las mujeres deben ser informadas acerca de la posible reaparición de los síntomas del acné después de la interrupción del tratamiento.

Cómo posponer un sangrado por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster/las tabletas activas de otro blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg sin un intervalo sin tabletas/tomando las tabletas de placebo. La

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



extensión puede durar tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo paquete. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado o manchado (spotting). La toma regular de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se reanuda luego del intervalo habitual de 7 días sin tabletas/toma de tabletas de placebo. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte su próximo intervalo sin tabletas/tabletas de placebo tantos días como quiera. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que ella no tenga una hemorragia por privación y experimentará un sangrado y manchado durante el paquete blíster posterior (al igual que cuando se retrasa un período).

Población pediátrica

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado su uso después a la menopausia.

INSERTO

CÓMO TOMAR BELARA®

Siempre tome BELARA® exactamente como le haya indicado su médico. Si no está segura, consulte a su médico.

Modo de Administración

Tomar vía oral.

Cómo y cuándo debe tomar BELARA®

Presione hacia fuera la primera tableta del ciclo, de acuerdo al día de la semana que corresponde (por ejemplo 'Do' para Domingo) y trague sin masticarlo. Posteriormente tomar otra tableta a la misma hora del día en dirección de las flechas, si es posible, a la misma hora del día, preferentemente por la noche. Si es imposible, el intervalo entre la toma de dos comprimidos debe ser de 24 horas. Los días del ciclo impresos en el blíster permite comprobar todos los días si ya ha tomado la tableta para ese día en particular.

Tome una tableta al día durante 21 días consecutivos. Posteriormente hay un descanso de 7 días. Normalmente 2 a 4 días después de tomar la última tableta se

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



presenta un sangrado por privación similar al de la menstruación. Tras el descanso de 7 días continúe tomando las tabletas del nuevo blíster de BELARA®, no importa si el sangrado ha cesado o no.

Cuando se puede iniciar a tomar BELARA®

Si no ha tomado anteriormente anticonceptivos orales (durante el último ciclo menstrual:

Tome la primera tableta de BELARA® el primer día de su siguiente periodo menstrual. La anticoncepción inicia el primer día de administración de BELARA® y dura hasta el último día del descanso de 7 días.

Si su menstruación ya ha comenzado, tome la primera tableta entre el 2do a 5to día de su menstruación, independientemente si el sangrado ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas de anticoncepción mecánicas los primeros 7 días de la administración.

Si la menstruación tiene más de 5 días de haber iniciado, entonces espere su próxima menstruación antes de empezar a tomar BELARA®.

Si ha tomado anteriormente otro anticonceptivo hormonal combinado:

Tome todas las tabletas del blíster anterior como de costumbre. Debe iniciar a tomar BELARA® el día siguiente del término del intervalo libre de tabletas o del intervalo de toma de tabletas inactivas de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si ha tomado un anticonceptivo oral que contiene sólo progestágeno (píldoras de progestina solo, POP):

Cuando se ha usado un anticonceptivo oral conteniendo sólo progestina, se puede ausentar el sangrado por privación similar a su menstruación. La primera tableta de BELARA® se debe tomar el día siguiente que usted tomó el último anticonceptivo 'POP'. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales durante los primeros 7 días de la administración.

Si ha usado anteriormente inyección hormonal o un implante anticonceptivo:

La toma de la primera tableta de BELARA® tiene que iniciar el día de la remoción del Implante o el día que se tenía prevista la inyección. En este caso, debe utilizar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales los primeros 7 días de la administración.

Si ha tenido un aborto espontáneo o inducido en los primeros tres meses de embarazo:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después de un aborto espontáneo inducido, usted puede empezar a tomar BELARA® inmediatamente. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si ha dado a luz o ha tenido un aborto espontáneo entre el 3er y 6to mes de embarazo: Si no está amamantando puede iniciar a tomar BELARA® entre el día 21 al 28 después del nacimiento. No es necesario usar un método anticonceptivo mecánico adicional. Sin embargo, si la administración inicia después del día 28 posterior al nacimiento, debe tomar medidas anticonceptivas adicionales los primeros 7 días de administración.

Si ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o esperar hasta la siguiente menstruación antes de iniciar la administración de BELARA®.

Por favor recuerde que no debe tomar BELARA® si usted está amamantando (ver Sección “embarazo y lactancia”).

Durante cuánto tiempo puede tomar BELARA®?

Usted puede tomar BELARA® tanto tiempo como lo desee, siempre y cuando esto no esté limitado por los riesgos para su salud (ver secciones 2.1 y 2.2) Después de dejar de tomar BELARA® el inicio de su próxima menstruación puede estar retrasado en alrededor de una semana.

Qué deberá hacer si presenta vomito o diarrea mientras esté tomando BELARA®?

Si el vómito o la diarrea se producen en las 4 horas después de tomar la tableta, es posible que las sustancias activas de BELARA® no se absorban por completo. Esta situación se asemeja a cuando olvida tomar una tableta, es necesario que tome una tableta nueva de un nuevo blíster. Es posible tomar la tableta dentro de las siguientes 12 horas después de la toma de la última tableta y después puede seguir tomando BELARA® como de costumbre. Si esto no es posible o ya han pasado más de 12 horas, por favor Siga las instrucciones de la sección 3.4 “Si ha olvidado tomar BELARA®” o Consulte a su médico.

Si toma más BELARA® de lo que debería tomar.

No existe evidencia de signos severos de envenenamiento después de haber ingerido una gran cantidad de tabletas en una toma. Pueden presentarse náusea, vómito y, particularmente en mujeres jóvenes, un ligero sangrado de la vagina. En este caso, por favor consume a su médico. Si es necesario, se revisará el balance de sal y agua y la función del hígado.

Si olvido tomar BELARA®

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si ha olvidado tomar una tableta a la hora de costumbre, debe tomarla dentro de las próximas 12 horas a más tardar. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Puede seguir tomando las tabletas como de costumbre. Si el intervalo de consumo supere las 12 horas, la protección anticonceptiva de BELARA® no se puede garantizar. La última tableta olvidada debe ingerirse inmediatamente y continuar tomando BELARA® como de costumbre, incluso si esto puede implicar la ingesta de dos tabletas en un solo día. Adicionalmente debe usar un segundo método anticonceptivo mecánico (por ejemplo, condones) durante los próximos 7 días. Si el blíster en uso tiene menos de 7 tabletas, el próximo blíster de BELARA® debe empezarse tan pronto como las tabletas del blíster en uso se hayan terminado, es decir, no debe haber descanso entre los dos blíster (regla de los 7 días). El sangrado normal por privación (menstruación) probablemente no se presente hasta que el nuevo blíster se haya terminado. Puede haber un aumento en el adelanto del sangrado o en el flujo vaginal sanguinolento mientras el nuevo blíster se termina. Cuantas más tabletas se hayan olvidado, más es el riesgo de reducción de la protección contra embarazos. Si ha olvidado una o más tabletas en 1 semana y ha tenido relaciones sexuales una semana antes del olvido, debe percatarse de que existe un riesgo de embarazo. Lo mismo aplica si olvido una o más tabletas y no presenta sangrado en el periodo libre de tabletas. En estos casos, consulte a su médico.

Si Desea Retrasar su periodo menstrual

Incluso si no es recomendado, el retraso de su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible si continúa tomando las tabletas de un blíster nuevo de BELARA® en lugar del periodo libre de tabletas, hasta el término del segundo blíster. Puede que experimente un manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual durante el uso del segundo blíster.

Después del periodo habitual de descanso de 7 días, continúe con el siguiente blíster. Debe consultar a su médico antes de decidir retrasar su menstruación.

Si desea cambiar al día de su menstruación.

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, su menstruación o sangrado por privación se presentará en el intervalo que no toma tabletas. Si quiere cambiar el día de inicio, puede reducir el periodo libre de tabletas (pero nunca aumentarlo). Por ejemplo, si su periodo sin tabletas comienza un viernes y desea cambiarlo al martes (3 días antes) debe iniciar un nuevo blíster 3 días antes de lo habitual. Si acortas el periodo de ausencia de tabletas (por ejemplo 3 días menos), entonces puede ser que no presente sangrado durante el periodo sin tabletas. Podría presentar manchado (gotas o manchas de sangre) o sangrado intermenstrual.

Si no está segura del procedimiento, consulte a su médico.

Si deja de tomar BELARA®

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cuando deje de tomar BELARA® sus ovarios reanudarán en breve su actividad y puede quedar embarazada.

Población pediátrica

Belara® sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Belara® no está indicado su uso después a la menopausia.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE).**
 - **Tromboembolismo venoso: VTE actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [DVT] o embolia pulmonar [PE]).**
 - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
 - **Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).**
 - **Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).**
- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ATE).**
 - **Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).**
 - **Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, TIA).**
 - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
 - **Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:**
 - **diabetes mellitus con síntomas vasculares**
 - **hipertensión grave**
 - **dislipoproteinemia grave**
 - **Pérdida de control de la diabetes mellitus**
 - **Hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba de 140/90 mm Hg)**
 - **Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad**
 - **Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo**
 - **Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, trastornos del flujo biliar**
 - **Antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos**
 - **Dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal (ver sección 4.8)**
 - **Primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)**
 - **Presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. ej., de mama o útero**
 - **Alteraciones graves del metabolismo lipídico**
 - **Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave**
 - **Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales**
 - **Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas**
 - **Alteraciones motoras (particularmente paresia)**
 - **Aumento de ataques epilépticos**
 - **Depresión grave**
 - **Otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores**
 - **Amenorrea de causa desconocida**
 - **Hiperplasia endometrial**
 - **Hemorragia genital de causa no conocida.**
 - **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes**
- Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación (ver sección 4.4).**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos.

Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de AOC en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los productos que

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AOC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AOC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un TEV en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los AOCs que contienen clormadinona con el riesgo con los AOCs que contienen levonorgestrel.

El número de TEV por año con dosis bajas de AOCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
------------------	------------

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de VTE, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/píldora/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CHC.
Otras condiciones médicas asociadas al VTE.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por arriba de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Los síntomas de una trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AOCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AOC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por arriba de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un CHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menor de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar un CHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la gravedad de las migrañas durante el uso de CHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también “Examen médico”).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1.24). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de AOC, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra- abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de AOC.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los AOCs pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos- progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma
- insuficiencia cardíaca o renal
- corea menor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad
- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varicosis
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3)
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros AOCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver “Examen médico”).

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver “Administración irregular de las tabletas”), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver “Administración irregular de las tabletas”, “Instrucciones en caso de vómitos” y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración. Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum petforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (ULN) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipiente

Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben

INSERTO

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tenga especial cuidado con BELARA®

-Si usted fuma. Fumar incrementa el riesgo de efectos secundarios serios para el corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos orales combinados.

Este riesgo incrementa conforme aumenta la edad y el consumo de cigarrillos. Esto se aplica especialmente a mujeres mayores de 35 años. Fumadoras sobre los 35 años de edad deberán utilizar otro método anticonceptivo.

- Si tiene presión alta, niveles anormales de grasas en la sangre, si tiene sobre peso o diabetes. En tal caso el riesgo de efectos secundarios serios (como infarto cardiaco, embolismo, derrame cerebral, y tumores hepáticos) esta aumentado.

-Si alguno de los siguientes factores de riesgo está presente, aparece o se agrava mientras está tomando BELARA®, debe consultar a su médico inmediatamente. Su médico decidirá si usted puede continuar tomando BELARA®".

- Bloqueo de los vasos sanguíneos y otras enfermedades de los vasos sanguíneos Hay evidencia que el riesgo de coágulos en las venas y arterias aumenta, si usted toma anticonceptivos orales. Esto podría causar posibles ataques al corazón, derrames cerebrales, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Sin embargo, estos acontecimientos son raros durante la administración de anticonceptivos orales.

El riesgo de coágulos sanguíneos que bloquean las venas (tromboembolismo) es mayor cuando se utilizan anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo es más alto durante el primer año en el cual la mujer utiliza el anticonceptivo oral combinado. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo asociado con el embarazo, el cual se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. En 1-2% de los casos, el bloqueo de los vasos es letal.

No se conoce como BELARA® ejerce influencia sobre el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

Por favor, consulte a su médico tan pronto como sea posible si nota síntomas de trombosis o embolia pulmonar tales como:

- **Dolor y/o hinchazón en brazos o piernas.**
- **Dolor grave repentino en el pecho que puede o no irradiarse al brazo izquierdo.**
- **Falta de aire repentina, tos súbita de causa desconocida.**
- **Dolor de cabeza inesperadamente severo o prolongado.**
- **Pérdida parcial o total de la visión, visión doble, dificultades al hablar o en encontrar las palabras correctas.**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- **Mareo, colapso (en algunos casos incluyendo crisis epilépticas).**
- **Debilitamiento repentino o considerable adormecimiento en una parte o un lado del cuerpo.**
- **Problemas de movimiento.**
- **Dolor repentino insoportable en el vientre.**

Si usted nota un aumento en la frecuencia o intensidad de los ataques de migraña durante el uso de BELARA® (el cual puede indicar un desorden del suministro de sangre en el cerebro) consulte inmediatamente a su médico, quien pudiera aconsejarle suspender inmediatamente el uso de BELARA®.

El riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos se incrementa debido a los siguientes factores:

- **Edad.**
- **Tabaquismo.**
- **Antecedentes familiares de bloqueo de vasos (por ejemplo, en hermanos, o padres que tuvieron trombosis en su juventud). Si esto se aplica a usted, su médico debe mandarla a un especialista (por ejemplo, para medir la coagulación de sangre) antes de empezar a usar BELARA®.**
- **Sobrepeso considerable, es decir un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².**
- **Cambio anormal en las grasas y proteínas en la sangre [disliproteinemia].**
- **Presión sanguínea alta.**
- **Enfermedad de las válvulas del corazón.**
- **Desorden en los latidos del corazón (fibrilación arterial).**
- **Largos periodos de descanso, operaciones mayores, operaciones en las piernas o daños graves. En estos casos debe informar inmediatamente a su médico. El médico aconsejará suspender el tratamiento con BELARA® al menos cuatro semanas antes de la operación y le indicará como y cuando empezar nuevamente a tomarla (generalmente no antes de dos semanas después que esté nuevamente activo y deambulando).**
- **Otras enfermedades que afecten la circulación de la sangre como diabetes, lupus eritematoso sistémico (enfermedad del sistema inmunológico), síndrome hemolítico urémico (enfermedad de la sangre que daña los riñones), enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa (inflamación crónica del intestino) y anemia de células falciformes (Enfermedad de la sangre). Un tratamiento adecuado de estas enfermedades puede reducir el riesgo de bloqueo de vasos sanguíneos.**

- **Cáncer**

Algunos estudios muestran que existe un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en el cuello del útero en mujeres en las cuales el cuello del útero está infectado con algún virus de transmisión sexual (HPV) toma anticonceptivos orales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



por un largo periodo de tiempo. Sin embargo, no esté claro en qué grado estos resultados están afectados por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de medidas anticonceptivas mecánicas).

Estudios reportan un ligero aumento de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Durante el transcurso de 10 años después de dejar de usar AOC el aumento de riesgo retoma gradualmente con la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En casos infrecuentes los tumores hepáticos benignos e incluso, en menores casos los malignos, han sido reportados durante la toma de anticonceptivos orales. Estos pueden ocasionar sangrado interno peligroso. En caso de dolor abdominal severo que no desaparece por sí solo, debe consultar a su médico.

- **Otras Enfermedades**

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras están tomando anticonceptivos orales. Si su presión arterial aumenta considerablemente al tomar BELARA® su médico le dirá si debe dejar de tomar BELARA® y prescribir un medicamento para bajar la presión arterial. Tan pronto como la presión arterial vuelva a sus valores normales, puede empezar a tomar BELARA® de nuevo.

Si usted ha padecido herpes durante un embarazo previo, este puede reaparecer durante el uso de un anticonceptivo oral.

Si usted tiene ciertos trastornos en los valores de grasas en la sangre (hipertrigliceridemia) o con antecedentes en la familia, el aumento de inflamación del páncreas se incrementa durante la administración de BELARA®. Si tiene alteraciones agudas o crónicas de la función del hígado, su médico puede suspender el uso de BELARA® hasta que los valores de la función hepática retomen a lo normal. Si sufrió ictericia durante un embarazo previo o mientras tomaba anticonceptivos orales, y esta reaparece, su médico le aconsejará suspender el uso de Belara®".

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si es diabética y su azúcar en sangre esté bajo control y está tomando BELARA® su Médico la examinará cuidadosamente mientras esté tomando BELARA® puede ser que sea necesario modificar el tratamiento de la diabetes.

Infrecuentemente, pueden aparecer manchas cafés en su piel (cloasma), particularmente si usted lo tuvo durante un embarazo previo. Si usted sabe que tiene Predisposición, debe evitar la exposición al sol y la luz ultravioleta mientras consume BELARA®.

**Enfermedad que pueden afectar negativamente
Es necesaria una especial supervisión médica:**

- **Si usted padece epilepsia**
- **Si usted padece esclerosis múltiple**
- **Si usted padece calambres musculares (tetania)**
- **Si usted padece migraña (ver sección 2.1)**
- **Si usted padece asma**
- **Si usted tiene un corazón o riñones débiles (ver sección 2.1.)**
- **Si usted padece de Baile de San Vito (Corea menor)**
- **Si usted es diabética (ver sección 2.1 y 2.2 'otras enfermedades')**
- **Si usted tiene una enfermedad del hígado (ver sección 2.1)**
- **Si usted tiene trastornos de metabolismo de grasas (ver sección 2.1)**
- **Si usted padece trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico)**
- **Si usted tiene sobrepeso considerable**
- **Si usted tiene presión sanguínea alta (ver sección 2.1)**
- **Si usted tiene endometriosis (cuando el tejido que recubre la cavidad de su útero llamado endometrio, se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (ver también sección 2.1.)**
- **Si usted tiene venas varicosas o inflamación de venas (ver sección 2.1)**
- **Si usted presenta problemas de coagulación sanguínea (ver sección 2.1)**
- **Si usted tiene una enfermedad en los senos (mastopatía)**
- **Si usted tuvo tumores benignos en el útero (miomas)**
- **Si usted ha tenido ampollas (herpes gestacional) durante el embarazo anterior**
- **Si usted padece de depresión (ver también sección 2.1)**
- **Si usted padece de Inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa)**
- **Si usted está siendo tratada por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.**

- **Si usted está tomando medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir.**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Por favor consulte a su médico si usted tiene o ha tenido una de estas enfermedades, o si se presenta mientras esté tomando BELARA®.

- Eficacia

Si toma de manera irregular el anticonceptivo o tiene vómitos o diarrea después de la administración (ver sección 3.5) o si toma otros medicamentos al mismo tiempo (ver Sección 2.3), el efecto del anticonceptivo puede verse afectado. En muy raros casos los desórdenes metabólicos pueden afectar la eficacia anticonceptiva. Aunque tome correctamente los anticonceptivos orales, ello no garantiza un control completo de la natalidad.

- Sangrado Irregular

Especialmente en los primeros meses de tomar anticonceptivos orales, el sangrado irregular de la vagina (sangrado/manchas) puede ocurrir, si persiste durante 3 meses, o se repite después de ciclos regulares previos, por favor consulte a su médico.

La presencia de manchas puede ser una señal de una reducción del efecto anticonceptivo. En algunos casos, la hemorragia por privación (menstruación) puede estar ausente después de que se ha tomado por 21 días BELARA®. Si usted ha tomado BELARA® de acuerdo con las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si BELARA® no fue tomada según las instrucciones antes de una ausencia de hemorragia por privación, se debe descartar con seguridad el embarazo antes de continuar tomando BELARA®.

Nuevas reacciones adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

c) Los estudios clínicos realizados con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, sangrado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

d) Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en un estudio clínico con 1,629 mujeres.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuente: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raro: $< 1/10\ 000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Grupo sistémico	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)	muy raras ($< 1/10\ 000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal	Vulvovaginitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco incluídas reacciones alérgicas de la piel			Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en lípidos en sangre incl. hipertriglicidemia	aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo, nerviosismo, irritabilidad	disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso		mareos, migraña (y/o sin agravamiento)				
Trastornos oculares		alteraciones visuales*		conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto		
Trastornos del oído y del laberinto				pérdida repentina de audición, acúfenos		
Trastornos vasculares				hipertensión, hipotensión, colapso cardiovascular, vena varicosa, trombosis venosa, tromboembolismo venoso o arterial		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca, hiperhidrosis	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertricosis	eritema nudoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		sensación de pesadez	lumbalgia, trastornos musculares			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea	dolor en la parte inferior del abdomen	galactorrea	aumento de las mamas, menorragia, síndrome premenstrual	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		cañancio, edema, aumento de peso			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea			Exploraciones complementarias	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas a los principios activos etinilestradiol y acetato de clormadinona en la experiencia post comercialización: pérdida de cabello, astenia y reacciones alérgicas/reacciones cutáneas/ronchas, leucorrea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg:

- Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan CHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4
- Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de CHCs.
- En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser una amenaza para la vida (ver sección 4.4).
- Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.4).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección 4.4.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

INSERTO

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, BELARA® puede causar efectos secundarios, aunque no se presente en todas las personas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La frecuencia con la que los efectos secundarios han sido reportados son los siguientes:

Muy comunes: afectan a más de 1 en 10 usuarias:

Náuseas, flujo vaginal dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado intermenstrual, manchado, dolor de cabeza, dolor de senos.

Comunes: afectan a menos de 1 en 10, pero más de 1 de cada 100 usuarias:

Depresión, irritabilidad, nerviosismo, mareos, migraña (y/o agravamiento de estos), trastornos visuales, vómito, acné, dolor en el vientre, astenia sensación de pesadez en las piernas, retención de agua, aumento de peso, aumento en la presión sanguínea, caída de cabello, reacciones alérgicas dérmicas/cutáneas/urticaria.

Poco comunes: afectan a menos de 1 en 100, pero más de 1 de cada 1000 usuarias:

Dolor de estómago, ruidos intestinales, diarrea, problemas de pigmentación, manchas marrones en la cara, piel seca, dolor de espalda, problemas musculares, secreciones en los senos, cambios benignos en el sistema conectivo de los senos, infecciones por hongos en la vagina, disminución del libido, tendencia a sudar, cambios en los niveles de lípidos como aumento de triglicéridos.

Raro: afectan a menos de 1 de cada 1000 pero a más de 1 de 10,000 usuarias:

Conjuntivitis, molestias al usar lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión sanguínea alta, presión sanguínea baja, colapsos de circulación sanguínea, venas varicosas, trombosis venosa, eczema, piel inflamada, picazón, empeoramiento de la psoriasis, exceso de vello en cuerpo y cara, agrandamiento de senos, inflamación vaginal, aumento o alargamiento de la menstruación, síndrome premenstrual (problemas físicos y emocionales antes del inicio de la menstruación), aumento de apetito.

Muy Raras afectan a menos de 1 de cada 10,000 usuarias, incluyendo casos aislados:

Eritema nudoso.

Los anticonceptivos orales combinados también han sido vinculados con un aumento de riesgos de enfermedades graves y los siguientes efectos secundarios:

- **Riesgo de obstrucción de las venas y arterias (ver sección 2.2)**
- **Riesgo de enfermedades del tracto biliar (ver sección 2.2)**
- **Riesgo de tumores (por ejemplo, tumores del hígado, que en casos aislados han causado sangrados en la cavidad abdominal que amenazan la vida, cáncer en el cuello de la útero y senos (ver sección 2.2)**
- **Empeoramiento de la inflamación crónica de intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; ver sección 2.2).**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Por favor lea la información de la sección 2.2 con cuidado, y si es necesario, consulte inmediatamente a su médico.

Si alguna de estas reacciones secundarias toma seriedad, si nota algún efecto que no esté mencionado en el instructivo, por favor informe inmediatamente a su médico.

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

3.1.9.8 BELARA CD®

Expediente : 20115411
Radicado : 20221110096
Fecha : 08/06/2022
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: clormadinona 2 mg; etinilestradiol 0.030 mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal. Tratamiento de acné papulo-pustular moderado en mujeres para quienes está indicada la anticoncepción hormonal con etinilestradiol/acetato de clormadinona.

Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (chcs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse

Inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

O presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (vte).

- tromboembolismo venoso: vte actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. Ej., trombosis Venosa profunda [dvt] o embolia pulmonar [pe]).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la apc (incluyendo el factor v leiden), deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de Proteína s.
- cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).

O presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ate).

- tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. Ej. Infarto de Miocardio) o afección prodrómica (p. Ej. Angina de pecho).
- enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. Ej. Accidente Isquémico transitorio, tia).
- predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y Anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus).
- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la Presencia de un factor de riesgo grave como:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares
- hipertensión grave
- dislipoproteinemia grave

O pérdida de control de la diabetes mellitus

O hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba

De 140/90 mm hg)

O hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad

O prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo

O síndrome de dubin-johnson, síndrome de rotor, trastornos del flujo biliar

O antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos

O dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal

O primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)

O presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. Ej., de mama o útero

O alteraciones graves del metabolismo lipídico

O pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave

O primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales

O alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas

O alteraciones motoras (particularmente paresia)

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- O aumento de ataques epilépticos
- O depresión grave
- O otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores
- O amenorrea de causa desconocida
- O hiperplasia endometrial
- O hemorragia genital de causa no conocida.
- O hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una
Contraindicación.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están también contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir.

Precauciones y advertencias:
Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (chc). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de aoc está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de aoc en otros vasos sanguíneos, p. Ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (vte)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (chc) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (vte), comparado con la no utilización. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de vte. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de vte se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de vte con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de vte es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el chc después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un chc y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un vte en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un vte en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un chc que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un vte en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los chcs que contienen clormadinona con el riesgo con los chcs que contienen levonorgestrel.

El número de vtes por año con dosis bajas de chcs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El vte puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Factores de riesgo para vte

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de chc puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de vte. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un chc (ver sección 4.3).

Tabla: factores de riesgo para vte

Factor de riesgo comentario

Obesidad (índice de masa corporal (imc) superior a 30 kg/m²). El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del imc.

Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.

Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de vte, en especial en mujeres con otros factores de riesgo. En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03mg y acetato de clormadinona 2mg.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. Ej. Antes de los 50 años). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe referir a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier chc.

Otras enfermedades asociadas al vte. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.

Aumento de la edad. En especial por arriba de los 35 años.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o Progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre "fertilidad, embarazo y lactancia", ver sección 4.6).

Síntomas de vte (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un chc. Los síntomas de una trombosis venosa profunda (dvt) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (pe) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. Ej. "falta de aliento", "tos") son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos

Más frecuentes o menos graves (p. Ej. Infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una Extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (ate)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los chcs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. Ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Factores de riesgo de ate

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de chc aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de ate o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un chc (ver sección 4.3).

Tabla: factores de riesgo de ate

Factor de riesgo comentario

Aumento de la edad. En especial por arriba de los 35 años.

Tabaquismo. Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un chc. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.

Hipertensión

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²). El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del bml.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. Ej. Menos de 50 años). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un chc.

Migraña. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de chc (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos. Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de ate

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un chc.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (tia).

Los síntomas de infarto de miocardio (mi) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Las usuarias de chc deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (hvp). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también "examen médico").

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama ($rr = 1.24$). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de chc, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de chc es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal,

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los chc. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de chc. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de chc hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de chc.

Los chc pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas

Enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma
- insuficiencia cardíaca o renal
- corea menor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad
- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varicosis
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3)
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de Clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros chcs, los síntomas de vte y ate, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por hiv (sida) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver "examen médico").

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver "administración irregular de las tabletas"), los vómitos o Trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos.

Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver "administración irregular de las tabletas", "instrucciones en caso de vómitos" y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas Recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las Instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de alt

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis c (hcv) con Medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (alt) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (uln) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (chcs) (ver secciones 4.3 y 4.5).

También se observaron aumentos en los niveles de alt durante el uso concomitante de combinación de Glecaprevir/pibrentasvir y chcs que contienen etinilestradiol (ver secciones 4.3 y 4.5)

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

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado No. 20221110096
- Información para prescribir CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021 allegado mediante radicado No. 20221110096

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y forma de administración

Posología

21	<p><u>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual no se toman tabletas recubiertas; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta. Tras el intervalo de siete días sin medicamento, la medicación deberá reanudarse con el siguiente blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</u></p> <p><u>Las tabletas recubiertas deben extraerse del blíster que indique la posición marcada con el día de inicio y deben tragarse enteras, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas recubiertas deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</u></p>
21+7	<p>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta activa color rosa pálido a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual se toman las tabletas de placebo color blanco; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta activa.</p> <p>Tras el intervalo de siete días en las que se tomaron las tabletas con placebo, la medicación deberá reanudarse con la primera tableta recubierta activa del siguiente blíster de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</p> <p>La primera tableta activa debe extraerse del blíster que indique la posición marcada como "inicio" y debe tragarse entera, si es</p>

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



	necesario, con un poco de líquido. Las tabletas activas y de placebo restantes deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.
--	---

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)
La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se debe tomar el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días sin medicamento/intervalo con tabletas de placebo.

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa también puede tomarse en el 2º a 5º quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los siete primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de cinco días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado

La mujer debe iniciar con la toma de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día siguiente al habitual intervalo sin tabletas o al intervalo con placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con progestágeno (“POP”)

La primera tableta recubierta de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe tomar el día después de haber dejado la preparación de progestágeno solo. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Cambio de una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal

Se pueden empezar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre
La administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre
Después del parto, las mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales mecánicas de anticoncepción.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas durante los primeros siete días.

Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia (ver sección 4.6)

Las mujeres que estén lactando no deben tomar tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Después de suspender el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Tras finalizar la administración de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, no puede excluirse la reaparición de síntomas de acné después de la suspensión de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. En este caso, deberá considerarse un tratamiento alternativo para tratar el acné.

Administración irregular de las tabletas

Si la usuaria ha olvidado tomar una tableta recubierta/tableta recubierta activa, pero no han transcurrido más de 12 horas, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de forma habitual.

Si el intervalo regular de toma/de las tabletas activas se ha excedido más de 12 horas, la protección anticonceptiva de la preparación disminuye. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

1. No debe suspenderse la toma de las tabletas por más de 7 días

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de tabletas para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis- ovario.

Las siguientes tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas se deben tomar inmediatamente, aun si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las otras tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas deberán tomarse de manera regular. Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo mecánico, como por ejemplo preservativos, durante los siete días posteriores. Si se omitieron tabletas en la semana 1 del ciclo y hubo relaciones sexuales en los siete días anteriores a la falta de las tabletas (incluido el intervalo sin tabletas/intervalo con placebo), debería considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantas más tabletas se omitan y cuanto más cerca estén del intervalo regular sin tabletas/tabletas con placebo, mayor será el riesgo de un embarazo.

Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas/tabletas activas, el siguiente paquete de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe iniciar tan pronto como se terminen las tabletas/tabletas activas del paquete actual, es decir, no deberá haber intervalo/intervalo de tabletas de placebo entre los blísteres. El sangrado por privación normal probablemente no ocurra hasta que se haya utilizado el segundo paquete; sin embargo, a menudo se puede producir sangrado o manchado durante la administración de las tabletas. Si no se produce el sangrado por privación después de tomar el segundo paquete, se debe realizar una prueba de embarazo.

21+7	Las tabletas de placebo olvidadas (tabletas 22-28) no afectan la confiabilidad anticonceptiva y, por lo tanto, pueden descartarse. Sin embargo, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente el intervalo de tabletas de placebo.
------	---

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea

Si se producen vómitos dentro de las primeras 4 horas posteriores a la administración de las tabletas/tabletas activas o si se desarrolla diarrea grave, la absorción puede ser incompleta y no se garantiza la anticoncepción confiable. En este caso, se deben seguir las instrucciones en “Administración irregular de tabletas” (ver arriba).

Debe continuarse la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Recomendaciones para las mujeres que requieren anticoncepción y concomitantemente sufren un grado moderado de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné debe manejarse en estrecha colaboración con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



clormadinona 2 mg no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado para las mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, se puede esperar una mejoría de los síntomas del acné después de 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si no se observa un inicio de acción después de 3 ciclos de medicación, se debe considerar un tratamiento alternativo para los síntomas del acné. La duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 12 meses (ver sección 5.1). Las mujeres deben ser informadas acerca de la posible reaparición de los síntomas del acné después de la interrupción del tratamiento.

Cómo posponer un sangrado por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster/las tabletas activas de otro blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg sin un intervalo sin tabletas/tomando las tabletas de placebo. La extensión puede durar tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo paquete. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado o manchado (spotting). La toma regular de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se reanuda luego del intervalo habitual de 7 días sin tabletas/toma de tabletas de placebo. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte su próximo intervalo sin tabletas/tabletas de placebo tantos días como quiera. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que ella no tenga una hemorragia por privación y experimentará un sangrado y manchado durante el paquete blíster posterior (al igual que cuando se retrasa un período).

Población pediátrica

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado su uso después a la menopausia.

INSERTO

Cómo tomar Belara® CD

Siempre tomar este medicamento exactamente como su médico le ha dicho. Verificar con su médico o su farmacéutico si usted no está seguro.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los blísteres en cada paquete están diseñados para ayudarla a recordar el tomar sus píldoras. Cada blíster contiene 28 tabletas: 21 tabletas activas, color rosa claro (tabletas 1-21) y 7 tabletas inactivas, color blanco (tabletas 22-28).

Modo de administración
Vía oral.

¿Cómo y cuándo se deben tomar Belara® CD?

Presione la tableta activa recubierta rosa en la posición del paquete del ciclo que está marcada con “iniciar” y tráguela sin masticar. Tome:

- una tableta activa rosa claro todos los días en la dirección de la flecha por 21 días y después una
- tableta inactiva blanca todos los días en la dirección de la flecha por los siguientes 7 días.

Si es posible tome la tableta a la misma hora, de preferencia en la noche. Si es posible, el intervalo entre la toma de dos tabletas siempre es de 24 horas

Normalmente el sangrado por privación similar a la menstruación iniciará 2-4 días después de la toma de la última tableta activa recubierta rosa claro. Después de haber terminado todas las 28 tabletas continúe tomando las tabletas del siguiente paquete del ciclo de Belara® CD, sin importar si el sangrado se ha detenido.

¿Cuándo puede iniciar la toma de Belara® CD?

Si no ha tomado algún anticonceptivo hormonal antes (durante el último ciclo menstrual)

Tome su primera tableta activa rosa claro de BELARA® CD en el primer día de su siguiente periodo menstrual.

La anticoncepción inicia el primer día de la administración y dura por el intervalo de la tableta inactiva de siete días.

Si su periodo ya ha iniciado, tome la primera tableta activa recubierta rosa claro en el 2º y 5º día de su periodo, sin importar si el sangrado se ha detenido. Sin embargo, en este caso debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales durante los primeros siete días de administración (regla de siete días).

Si su periodo inicia más de 5 días antes, por favor espere hasta su siguiente periodo y después inicie la toma de Belara® CD.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si ha tomado otro anticonceptivo oral combinado antes

Tomar todas las tabletas del empaque anterior como siempre. Debe iniciar la toma de Belara® CD al día siguiente del intervalo de tabletas de placebo o libre de tabletas de su anticonceptivo oral combinado previo.

Si ha tomado un anticonceptivo hormonal que contiene sólo progestina (píldora de progestágeno solo, "POP")

Cuando se usa un anticonceptivo hormonal que contiene sólo un progestágeno, el sangrado por privación similar al periodo puede estar ausente. Tomar la primera tableta activa recubierta rosa claro de Belara® CD en el día después a haber tomado la última píldora de progestágeno solo. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales por los primeros siete días.

Si ha usado inyecciones hormonales anticonceptivas o un implante anticonceptivo antes

Tomar la primera tableta activa recubierta rosa claro de Belara® CD en el día en que el implante se removió o cuando se planeó la siguiente inyección. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos adicionales por los primeros siete días.

Si ha tenido un aborto espontáneo o aborto en los primeros tres meses de embarazo
Después de un aborto espontáneo o aborto, puede iniciar la toma de Belara® CD inmediatamente. En este caso no tiene que usar algún método anticonceptivo adicional.

Si ha tenido un parto o un aborto espontáneo en el 3° – 6° mes de embarazo

Si no está en periodo de lactancia, puede iniciar la toma de Belara® CD 21-28 días después de haber tenido un parto. No debe usar algún método anticonceptivo mecánico adicional.

Sin embargo, si han pasado más de 28 días desde el parto, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales por los primeros siete días.

Si ha mantenido relaciones sexuales, debe descartar un embarazo o esperar hasta el siguiente periodo antes de iniciar la toma de Belara® CD.

Por favor recuerde que no debe tomar Belara® CD si está en periodo de lactancia (véase la sección "Embarazo y periodo de lactancia").

¿Cuánto tiempo puede tomar Belara® CD?

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Puede tomar Belara® CD el tiempo que quiera, siempre que no esté limitado por los riesgos a su salud (véase la sección 2). Después de que deje de tomar Belara® CD el inicio de su siguiente periodo puede retrasarse por una semana.

¿Qué debo hacer en caso de vómito o diarrea mientras tomo Belara® CD?

Si ocurre vómito o diarrea en las 4 horas después de que ha tomado una tableta activa rosa claro, es posible que las sustancias activas de Belara® CD no se absorban completamente. Esta situación es similar a una tableta activa rosa claro olvidada y tiene que tomar una nueva tableta activa recubierta rosa claro de un nuevo paquete de blíster inmediatamente. Si es posible tomar una tableta activa en las 12 horas después de la toma de la última tableta activa recubierta activa y continuar tomando Belara® CD en la hora usual. Si esto no es posible o ya pasaron más de 12 horas por favor vaya a la sección 3 “Si olvido tomar Belara® CD” o contacte a su médico.

Si toma más Belara® CD de lo que debe

No hay evidencia de que ocurran signos de envenenamiento después de tomar un gran número de tabletas en una dosis. Se puede experimentar náusea, vómito y particularmente en niñas jóvenes, ligero sangrado de la vagina. En estos casos consulte a su médico. Si es necesario, él/ella verificará el balance de sal y agua y la función hepática.

Si olvida tomar Belara® CD

Las tabletas blancas (tabletas 22-28) son tabletas de placebo inactivas. Si olvida una de estas tabletas, esto no tiene efecto en la fiabilidad de Belara® CD. Debe desechar la tableta inactiva olvidada para no alargar el periodo de placebo. Esto podría tener un efecto negativo en la fiabilidad de Belara® CD.

Si olvida una tableta activa recubierta rosa claro (tabletas 1-21) debe seguir el siguiente consejo:

- Si tiene menos de 12 horas sin tomar una tableta, el efecto de Belara® CD no es reducido. Tomar la tableta en cuanto lo recuerde y después tomar las siguientes tabletas en la hora usual. En este caso no es necesario otro método anticonceptivo.
- Si tiene más de 12 horas sin tomar una tableta, no se asegura más el efecto anticonceptivo de Belara® CD. En este caso, tomar inmediatamente la tableta activa rosa claro olvidada y continuar la toma de Belara® CD en la hora usual. Esto puede incluso significar que tiene que tomarse dos tabletas activas rosas claro al mismo tiempo. En este caso, debe usar un método anticonceptivo mecánico adicional (p. ej. Condones/preservativos) durante los siguientes siete días. Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas activas rosa claro, se debe iniciar el siguiente paquete de ciclo de Belara® CD tan pronto se terminen las tabletas activas recubiertas-12- color rosa claro del empaque actual; es decir, no debe haber un intervalo de tabletas inactivas entre los empaques. Probablemente no tendrá un

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



sangrado por privación normal hasta que se ha usado en nuevo empaque. Pero puede haber un aumento en el sangrado por interrupción o manchado mientras se usa el nuevo empaque.

Mientras mayor sea el número de las tabletas activas que haya olvidado, mayor será el riesgo de que la protección contra un embarazo reduzca. Si olvidó una o más tabletas activas en la semana 1 y ha tenido relaciones sexuales en la semana previa a del descuido, debe saber que hay un riesgo de embarazo. Lo mismo aplica si olvida una o más tabletas activas y no tiene sangrado en el siguiente periodo de tabletas de placebo. En estos casos, contacte a su médico.

Si quiere retrasar su periodo menstrual

Incluso si no está recomendado, retrasar su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible tomando directamente la tableta activa recubierta de una nueva tira de Belara® CD en lugar del periodo de tabletas de placebo, al final de la segunda tira. Puede experimentar manchado (gotas o motas de sangre) o sangrado por interrupción mientras se usa la segunda tira. Después del periodo de tabletas de 7 días, continuar con la primera tableta activa recubierta de la siguiente tira. Podría preguntarle a su médico antes de decidir retrasar su periodo menstrual.

Si quiere cambiar el primer día de su periodo menstrual

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, entonces su periodo menstrual/sangrado por privación iniciará en el periodo de las tabletas de placebo. Si tiene que cambiar este día, lo realiza al hacer el periodo de tabletas más corto (¡pero nunca más largo!). Por ejemplo, si su periodo de tabletas de placebo inicia el viernes y quiere cambiarlo a martes (3 días antes) debe iniciar con la toma de la primera tableta activa recubierta de una nueva tira 3 días antes de lo normal. Si hace el periodo de tabletas de placebo muy corto (por ejemplo, 3 días o menos) entonces puede ser que no tenga sangrado durante este periodo de tabletas de placebo. Puede entonces experimentar manchado (gotas o motas de sangre) o sangrado por interrupción.

Si no está seguro de cómo proceder, contacte a su médico.

Si deja de tomar Belara® CD

Cuando deja de tomar Belara® CD, sus ovarios reanudarán su actividad completa y se embarazará.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico o farmacéutico.

Población pediátrica

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Belara® sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Belara® no está indicado su uso después a la menopausia.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE).
 - Tromboembolismo venoso: VTE actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [DVT] o embolia pulmonar [PE]).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ATE).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, TIA).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia grave

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Pérdida de control de la diabetes mellitus
- Hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba de 140/90 mm Hg)
- Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
- Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, trastornos del flujo biliar
- Antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos
- Dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal (ver sección 4.8)
- Primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
- Presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. ej., de mama o útero
- Alteraciones graves del metabolismo lipídico
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave
- Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
- Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- Alteraciones motoras (particularmente paresia)
- Aumento de ataques epilépticos
- Depresión grave
- Otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores
- Amenorrea de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial
- Hemorragia genital de causa no conocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación (ver sección 4.4).

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de AOC en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AOC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AOC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un TEV en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los AOCs que contienen clormadinona con el riesgo con los AOCs que contienen levonorgestrel.

El número de TEV por año con dosis bajas de AOCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de VTE, en especial	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/píldora/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CHC.
Otras condiciones médicas asociadas al VTE.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes
Aumento de la edad.	En especial por arriba de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC. Los síntomas de una trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AOCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AOC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por arriba de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un CHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menor de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar un CHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la gravedad de las migrañas durante el uso de CHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también “Examen médico”).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1.24). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de AOC, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de AOC.

Los AOCs pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos- progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- insuficiencia cardiaca o renal
- corea menor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad
- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varicosis
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3)
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros AOCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver “Examen médico”).

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver “Administración irregular de las tabletas”), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver “Administración irregular de las tabletas”, “Instrucciones en caso de vómitos” y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración. Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Juan (*Hypericum petforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (ULN) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipiente

Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben

INSERTO

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Belara® CD.

¿Cuándo debe contactar a su médico? Busque atención médica urgente

- si observa posibles signos de un coágulo de sangre que puede indicar que sufre de un coágulo sanguíneo en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo en el pulmón (es decir, embolismo pulmonar), un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular (véase 'coágulo sanguíneo (trombosis)' siguiente sección).

Para una descripción de los síntomas de estos efectos secundarios serios por favor vaya a "Cómo reconocer un coágulo de sangre".

Dígale a su médico si alguna de las siguientes condiciones aplica para usted.

- si fuma. El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios serios al corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos combinados. Este riesgo aumenta con la edad y el incremento en el consumo de cigarrillos. Esto aplica particularmente a las mujeres mayores de 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deben usar otros métodos anticonceptivos.

Si se desarrolla la condición, o empeora mientras se usa Belara® CD, debe también decirle a su médico:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- si tiene una presión arterial alta, niveles altos anormales de grasa en la sangre, si tiene sobrepeso o tiene diabetes (véase también la sección 2). En tal caso el riesgo de los efectos secundarios serios de los anticonceptivos orales combinados (como ataque cardíaco, embolismo, accidente cerebrovascular o tumores de hígado) está incrementado.
- si tiene la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa (enfermedad inflamatoria intestinal crónica);
- si tiene lupus eritematoso sistémico (SLE – un trastorno que afecta su sistema de defensa natural);
- si tiene síndrome urémico hemolítico (HUS – un trastorno de coagulación de sangre que causa insuficiencia renal);
- si tiene anemia falciforme (un trastorno hereditario de los glóbulos rojos);
- si tiene niveles elevados de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o un historial familiar positivo de esta condición. La hipertrigliceridemia se ha asociado con un riesgo incrementado del desarrollo de pancreatitis (inflamación de páncreas);
- si necesita una operación, o si no usa los pies por un largo tiempo (véase en la sección 2 ‘ coágulos de sangre’);
- si acaba de tener un parto tiene un riesgo incrementado de coágulos sanguíneos. Debe preguntarle a su médico qué tan pronto puede comenzar a tomar Belara® CD después del parto;
- si tiene una inflamación en las venas bajo la piel (tromboflebitis superficial);
- si tiene venas varicosas.

COÁGULOS DE SANGRE

Usar un anticonceptivo oral combinado como Belara® CD aumenta su riesgo de desarrollar un coágulo de sangre comparado con el no uso. En casos raros un coágulo de sangre puede bloquear los vasos sanguíneos y causar problemas serios.

Los coágulos sanguíneos se pueden desarrollar

- en las venas (referido como una “trombosis venosa”, ‘tromboembolismo venoso’ o VTE) - en las arterias (referido como una ‘trombosis arterial’, ‘tromboembolismo arterial’ o TEA).

La recuperación de los coágulos sanguíneos no es siempre completa. Raramente, puede tener efectos serios duraderos, o muy raramente, pueden ser fatales.

Es importante recordar que el riesgo general de un coágulo de sangre dañino debido a Belara® CD es pequeño.

CÓMO RECONOCER UN COÁGULO DE SANGRE

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Busque atención médica urgente si observa alguno de los siguientes síntomas o signos.

¿Experimenta alguno de los siguientes síntomas?	¿De qué está sufriendo posiblemente?
<ul style="list-style-type: none">- hinchazón de una pierna o a lo largo de la vena en la pierna o pie especialmente cuando se acompaña de:- dolor o presión en la pierna que se puede sentir sólo cuando se está de pie o caminando- calor incrementado en la pierna afectada- cambio en el color de la piel de la pierna p. ej. cambia a rojo pálido o azul	Trombosis venosa profunda
<ul style="list-style-type: none">- dificultad para respirar repentina inexplicable o respiración rápida;- tos repentina sin una causa obvia, que puede provocar sangrado;- dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda;- desvanecimiento o mareo;- latidos rápidos o irregulares;- dolor severo en el estómago <p><u>Si no está seguro</u>, hable con su médico ya que alguno de estos síntomas como la tos o la dificultad para respirar pueden confundirse con una condición ligera de infección en el tracto respiratorio (p. ej. a "resfriado común").</p>	Embolismo pulmonar
<p>Síntomas que ocurren más comúnmente en un ojo:</p> <ul style="list-style-type: none">- pérdida de visión inmediata o- visión borrosa dolorosa que puede progresar a pérdida de visión	Trombosis venosa retiniana (coágulo de sangre en el ojo)
<ul style="list-style-type: none">- dolor torácico, malestar, presión, pesadez;- sensación de presión o pesadez en el pecho, brazo o debajo del esternón;- sensación de saciedad, indigestión o asfixia;- malestar del cuerpo superior irradiando a la espalda, garganta, quijada, brazo y estómago;- sudoración, náuseas, vómito o mareo;- debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar;- latidos rápidos o irregulares	Ataque cardíaco
<ul style="list-style-type: none">- debilidad repentina o adormecimiento de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;- confusión repentina, dificultad para hablar o entender;- dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos;- dificultad repentina para caminar, mareos o pérdida del equilibrio o coordinación;- dolor de cabeza repentino, severo o prolongado sin causa conocida;- pérdida de conciencia o desvanecimiento con o sin	Accidente cerebrovascular

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



convulsión	
Algunas veces los síntomas de accidente cerebrovascular pueden ser breves con una recuperación casi inmediata y completa, pero debe buscar ayuda médica urgente ya que puede estar en riesgo de otro accidente cerebrovascular	
- hinchazón y ligera decoloración azul de una extremidad; - dolor severo en su estómago (abdomen agudo)	Coágulos de sangre que bloquean otros vasos

COÁGULOS DE SANGRE EN UNA VENA

¿Qué puede pasar si se forma un coágulo de sangre en la vena?

- El uso de anticonceptivos orales combinados se ha conectado con un aumento en el riesgo de coágulos de sangre en la vena (trombosis venosa). Sin embargo, estos efectos secundarios son raros. Con más frecuencia, ocurren en el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado.
- Si se forma un coágulo de sangre en una vena en la pierna o el pie puede causar una trombosis venosa profunda (TVP).
- Si un coágulo de sangre viaja de la pierna y se aloja en el pulmón puede causar un embolismo pulmonar.
- Muy raramente un coágulo se puede formar una vena en un órgano como el ojo (trombosis de vena retiniana).

¿Cuándo es muy alto el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en una vena?

El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en una vena, es más alto durante el primer año de tomar un anticonceptivo oral combinado por primera vez. El riesgo puede ser mayor si reinicia la toma de un anticonceptivo combinado (el mismo producto o un producto diferente) después de un descanso de 4 semanas o más. Después del primer año, el riesgo es menor pero siempre es ligeramente mayor que si no estuviera usando un anticonceptivo oral combinado.

Cuando deja de tomar Belara® CD su riesgo de un coágulo sanguíneo regresa al riesgo normal en algunas semanas.

¿Cuál es el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre?

El riesgo depende de su riesgo natural de VTE y el tipo de anticonceptivos orales combinados que esté tomando.

El riesgo general de un coágulo sanguíneo en la pierna o pulmón (TVP o EP) con Belara® CD es pequeño.

- De 10,000 mujeres que no están usando algún anticonceptivo oral combinado y no están embarazadas, aproximadamente 2 desarrollarán un coágulo sanguíneo en un año.
- De 10,000 mujeres que están usando un anticonceptivo oral combinado que contiene levonorgestrel, noretisterona, o norgestimato aproximadamente 5-7 desarrollará un coágulo de sangre en un año.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- No se sabe aún cómo el riesgo de un coágulo de sangre con Belara® CD se compara con el riesgo con un anticonceptivo oral combinado que contiene levonorgestrel.
- El riesgo de tener un coágulo de sangre variará de acuerdo con su historial médico personal (véase “Factores que aumentan su riesgo ante un coágulo de sangre” a continuación).

	Riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en un año
Mujeres que no usan una píldora/parche/anillo hormonal combinado y no están embarazadas	Aproximadamente 2 de 10,000 mujeres
Mujeres que usan una píldora anticonceptiva hormonal combinada con levonorgestrel, noretisterona o norgestimato	Aproximadamente 5-7 de 10,000 mujeres
Mujeres que usan Belara® CD	No se sabe aún

Si observa un aumento en la frecuencia o en la intensidad de los ataques de migraña durante la administración de Belara® CD (que puede indicar un trastorno en el suministro de sangre al cerebro), consultar lo más pronto posible a su médico. Él/ella puede aconsejarle dejar de tomar Belara® CD inmediatamente.

Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre en una vena

El riesgo de un coágulo de sangre con {nombre (inventado)} es pequeño pero algunas condiciones aumentarán el riesgo. Su riesgo es mayor:

- si tiene mucho sobrepeso (índice de masa corporal o IMC de más de 30 kg/m²);
- si algún miembro de su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano en una edad temprana (p. ej. menos de aproximadamente 50 años). En este caso pudo tener un trastorno de coagulación sanguínea hereditario;
- si necesita una operación, o si no ha usado el pie por un periodo largo debido a una lesión o enfermedad, o tiene la pierna en una férula. El uso de Belara® CD puede ser detenido varias semanas antes de la cirugía o mientras tenga menos movimiento. Si necesita detener el Belara® CD preguntarle a su médico cuando iniciarlo de nuevo.
- si es mayor (particularmente, mayor de aproximadamente 35 años);
- si ha dado a luz hace unas cuantas semanas.

El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre aumenta las condiciones que usted tenga.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Viajar en avión (>4 horas) puede aumentar temporalmente su riesgo de un coágulo sanguíneo, particularmente si tiene algún otro de los factores enlistados. Es importante decirle a su médico si alguna de estas condiciones aplica para usted, incluso aunque no esté seguro. Su médico puede decidir si Belara® CD se tiene que detener.

Si cualquiera de las condiciones mencionadas arriba cambia mientras está usando Belara® CD, por ejemplo, un miembro cercano de la familia experimenta una trombosis por alguna razón conocida; o aumenta mucho peso, coméntelo con su médico.

COÁGULOS SANGUÍNEOS EN UNA ARTERIA

¿Qué puede pasar si un coágulo de sangre se forma en una arteria?

Como un coágulo sanguíneo en una vena, un coágulo en una arteria puede causar serios problemas.

Por ejemplo, puede causar un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Factores que aumentan su riesgo de un coágulo sanguíneo en una arteria

Es importante observar que el riesgo de un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular por usar Belara® CD es muy pequeño, pero puede aumentar:

- con el aumento de la edad (más de 35 años);
- si fuma. Cuando usa un anticonceptivo oral combinado como Belara® CD se le debe aconsejar dejar de fumar. Si no puede dejar de fumar y tiene más de 35 años su médico puede aconsejarle usar un tipo diferente de anticonceptivo;
- si tiene sobrepeso;
- si tiene presión arterial alta;
- si un miembro de su familia inmediata ha tenido un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular a una edad temprana (menos de 50 años). En este caso usted podría tener un mayor riesgo de tener un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular;
- si usted, o alguien en su familia inmediata, tiene un nivel elevado de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos);
- si sufre migrañas, especialmente migrañas con aura;
- si tiene un problema con el corazón (trastorno de válvula, alteración del ritmo llamado fibrilación auricular);
- si tiene diabetes.

Si tiene más de una de estas condiciones o si alguna de esta puede incrementar particularmente aún más el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre.

Si alguna de las condiciones mencionadas arriba cambia mientras está usando Belara® CD, por ejemplo, si comienza a fumar, un miembro cercano de la familia experimenta una

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



trombosis por una razón desconocida; o si aumenta mucho peso, comuníquesele a su médico.

Tumores

Algunos estudios muestran que hay un factor de riesgo de cáncer del cuello uterino, si las mujeres cuyo cuello uterino está infectado

por algún virus de transmisión sexual (virus del papiloma humano) toman la píldora por un largo tiempo. Sin embargo, no está claro hasta qué punto estos resultados se ven afectados por otros factores (p. ej. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de métodos anticonceptivos mecánicos).

Los estudios reportaron un riesgo ligeramente incrementado de cáncer de mama en las mujeres que actualmente usan AOC. Durante el curso de 10 años después del cese del uso de AOC este riesgo incrementado regresa gradualmente al riesgo inicial relacionado con la edad. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias de AOC actuales y recientes es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama.

En raros casos, tumores de hígado benignos y, en casos aún más raros, de tumores malignos, han ocurrido después de tomar anticonceptivos hormonales. Estos pueden causar sangrado interno peligroso. En caso de dolor severo, en la región del estómago que no desaparece por sí mismo, debe consultar a su médico.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras toman anticonceptivos hormonales. Si su presión arterial aumenta considerablemente mientras toma Belara® CD, su médico le aconsejará dejar de tomar {nombre (inventado)} y le prescribirá un medicamento para reducir su presión arterial. Tan pronto su presión arterial haya regresado al nivel normal, puede volver a tomar Belara® CD.

Si ha sufrido de herpes durante un embarazo previo, pueden volver a aparecer durante el uso de un anticonceptivo hormonal.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si tiene cierto trastorno de los valores de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o esto ha ocurrido en su familia, existe un riesgo incrementado de una inflamación del páncreas. Si tiene trastornos crónicos o agudos de la función hepática, su médico le puede pedir que deje de tomar Belara® CD hasta que sus valores hepáticos hayan regresado a lo normal. Si ha sufrido de ictericia durante un embarazo previo o mientras usa un anticonceptivo hormonal y esta reaparece, su médico le puede aconsejar dejar de tomar Belara® CD.

Si es diabético o su azúcar en la sangre está bajo control y toma Belara® CD, su médico la examinará cuidadosamente, mientras esté tomando Belara® CD. Podría ser necesario alterar su tratamiento diabético.

Pueden aparecer manchas cafés no comunes en su piel (cloasma), especialmente si ha tenido durante un embarazo previo. Si sabe que tiene una predisposición, debe evitar la luz del sol o ultravioleta mientras toma Belara® CD.

Trastornos que pueden ser afectados negativamente

Es también necesaria la supervisión médica especial,

- si sufre de epilepsia;
- si sufre de esclerosis múltiple;
- si sufre de calambres musculares severos (tetania);
- si sufre de migraña (véase también la sección 2);
- si sufre de asma;
- si tiene un corazón débil o riñones (véase también la sección 2);
- si sufre del mal de San Vito (corea menor);
- si es diabética (véase también la sección 2);
- si tiene un trastorno hepático (véase también la sección 2);
- si tiene un trastorno de metabolismo de grasas (véase también la sección 2);
- si sufre de trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico);
- si está considerablemente pasada de peso;
- si tiene presión arterial alta (véase también la sección 2);
- si tiene endometriosis (el tejido que reviste la cavidad de su útero, llamado endometrio se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (véase también la sección 2);
- si tiene venas varicosas o inflamación de las venas (véase también la sección 2);
- si tiene problemas de coagulación de sangre (véase también la sección 2);
- si tiene una enfermedad de las mamas (mastopatía);
- si ha tenido tumores benignos (mioma) del útero;
- si tuvo ampollas (herpes gestationis) en un embarazo previo;
- si sufre de depresión (véase también la sección 2);
- si sufre de inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- si usted está siendo tratada por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir

Por favor consulte a su médico si tiene, o ha tenido en el pasado uno de los padecimientos mencionados arriba, o si ocurre mientras está tomando Belara® CD.

Efectividad

Si no toma regularmente los anticonceptivos, o si vomita o tiene diarrea después de la administración (véase la sección 3), o si toma ciertos medicamentos al mismo tiempo (véase la sección 2), el efecto anticonceptivo puede afectarse. En casos muy raros los trastornos metabólicos pueden dañar la eficacia anticonceptiva.

Sangrado irregular

De manera particular en los primeros meses de tomar anticonceptivos hormonales, puede ocurrir sangrado irregular de la vagina (sangrado por disrupción/manchado). Si continua el sangrado irregular durante 3 meses, o recurre después de ciclos regulares previamente, por favor consulte a su médico.

El manchado también puede ser un signo de que el efecto anticonceptivo es reducido. En algunos casos, el sangrado por privación puede estar ausente después de que Belara® CD se ha tomado por 21 días. Si está tomando Belara® CD de acuerdo con las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si no se está tomando Belara® CD como se instruyó antes de que el sangrado por privación estuviera ausente por primera vez, se debe descartar un embarazo antes de seguir usándolo.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

- a) Los estudios clínicos realizados con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, sangrado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- b) Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en un estudio clínico con 1,629 mujeres.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raro: $< 1/10\ 000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupo sistémico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10 000 a <1/1000)	muy raras (< 1/10 000)	No conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal	Vulvovaginitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco incluídas reacciones alérgicas de la piel			Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en lípidos en sangre incl. hipertrigliceridemia	aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo, nerviosismo, irritabilidad	disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso		mareos, migraña (y/o su agravamiento)				
Trastornos oculares		alteraciones visuales*		conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto		
Trastornos del oído y del laberinto				pérdida repentina de audición, acúfenos		
Trastornos vasculares				hipertensión, hipotensión, colapso cardiovascular, vena varicosa, trombosis venosa, tromboembolismo venoso o arterial		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca, hiperhidrosis	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertrichosis	eritema indoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		sensación de pesadez	lumbalgia, trastornos musculares			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea	dolor en la parte inferior del abdomen	galactorrea	aumento de las mamas, menorragia, síndrome premenstrual	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		causancio, edema, aumento de peso			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea			Exploraciones complementarias	

Acta No. 01 de 2023 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas a los principios activos etinilestradiol y acetato de clormadinona en la experiencia post comercialización: pérdida de cabello, astenia y reacciones alérgicas/reacciones cutáneas/ronchas, leucorrea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg:

- Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan CHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4
- Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de CHCs.
- En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser una amenaza para la vida (ver sección 4.4).
- Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.4).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección 4.4.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

INSERTO

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas los tengan. Si tiene algún efecto secundario, particularmente si es severo o persistente, o tiene algún cambio en su salud que piense pueda ser debido a BELARA® CD, por favor hable con su médico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un riesgo incrementado de coágulos sanguíneos en sus venas (tromboembolismo venoso (VTE)) o coágulos de sangre en sus arterias (tromboembolismo arterial (TEA)) está presente para todas las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Para información más detallada sobre los riesgos diferentes de tomar anticonceptivos orales combinados por favor véase la sección 2 “Qué necesita saber antes de usar Belara® CD”.

Las frecuencias con las que se han reportado los efectos secundarios se definen como se muestra a continuación:

Muy común: puede afectar más de 1 en 10 personas

Náuseas, flujo vaginal, dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado por disrupción, manchado, dolor de cabeza, dolor en mamas.

Común: puede afectar 1 de 10 personas

Depresión, nerviosismo, irritabilidad, mareo, migraña (y/o agravación de estos), trastornos visuales, vómito, acné, sensación de pesadez en las piernas, dolor en el vientre, cansancio, retención de agua, aumento de peso, aumento de la presión arterial.

No común: puede afectar 1 de 100 personas

Infección fúngica en la vagina, cambios benignos en los tejidos conectivos de las mamas, hipersensibilidad del fármaco incluyendo reacción alérgica de la piel, cambios en la grasa de la sangre incluyendo triglicéridos incrementados, reducción en la libido, dolor de estómago, rugidos en los intestinos, diarrea, problemas de pigmentación, manchas cafés en la cara, pérdida de cabello, piel seca, tendencia a sudar, dolor de espalda, problemas musculares, secreción de las mamas.

Raro: puede afectar 1 de 1,000 personas

Inflamación de la vagina, incremento del apetito, conjuntivitis, malestar cuando se usan lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión arterial alta y baja, colapso de circulación sanguínea, venas varicosas, eczema, urticaria, piel inflamada, comezón, empeoramiento de soriasis, pelo excesivo en el cuerpo o en la cara, agrandamiento de mamas, menstruación más larga o más intensa, síndrome pre-menstrual (problemas físicos o emocionales antes de iniciar la menstruación).

Coágulos de sangre dañinos en una vena o arteria, por ejemplo:

- en una pierna o pie (es decir, TVP)
- en un pulmón (es decir, PE)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- ataque cardíaco
 - accidente cerebrovascular
 - mini accidente cerebrovascular o síntomas parecidos a un accidente cerebrovascular temporal, conocidos como accidente isquémico transitorio (AIT)
 - coágulos sanguíneos en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojo.
- La probabilidad de un coágulo sanguíneo puede ser mayor si tiene alguna otra condición que aumente este riesgo (véase la sección 2 para más información sobre las condiciones que aumentan el riesgo de coágulos sanguíneos y los síntomas de un coágulo sanguíneo).

Muy raro: puede afectar hasta 1 en 10,000 personas, incluyendo casos aislados Eritema nodoso.

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Los anticonceptivos orales combinados incluyendo Belara® CD han sido relacionados con un aumento de los riesgos de enfermedades serias y efectos secundarios:

- riesgo de bloqueo de las venas y arterias (véase la sección 2),
- riesgo de enfermedades del tracto biliar (véase la sección 2),
- riesgo de tumores (p. ej. tumores de hígado, que en casos aislados causan sangrado en la cavidad abdominal que pone en riesgo la vida, cáncer en el cuello del útero o en las mamas; véase la sección 2),
- agravación de la inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, véase la sección 2).

Por favor lea cuidadosamente la información en la sección 2, y si es necesario consulte a su médico inmediatamente

Reporte de efectos secundarios

Si experimenta alguno de los efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no enlistado en este folleto. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Posología y forma de administración

Posología

21	<p><u>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual no se toman tabletas recubiertas; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta. Tras el intervalo de siete días sin medicamento, la medicación deberá reanudarse con el siguiente blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</u></p> <p><u>Las tabletas recubiertas deben extraerse del blíster que indique la posición marcada con el día de inicio y deben tragarse enteras, si es necesario, con un poco de líquido. Las tabletas recubiertas deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.</u></p>
21+7	<p>Se debe tomar diariamente una tableta recubierta activa color rosa pálido a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos por un intervalo de siete días, durante el cual se toman las tabletas de placebo color blanco; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración de la última tableta recubierta activa.</p> <p>Tras el intervalo de siete días en las que se tomaron las tabletas con placebo, la medicación deberá reanudarse con la primera tableta recubierta activa del siguiente blíster de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.</p> <p>La primera tableta activa debe extraerse del blíster que indique la posición marcada como “inicio” y debe tragarse entera, si es</p>

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



	necesario, con un poco de líquido. Las tabletas activas y de placebo restantes deberán tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.
--	--

Inicio de la administración de las tabletas recubiertas

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se debe tomar el día uno del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de sangrado de la siguiente menstruación. Si la primera tableta recubierta/tableta recubierta activa se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días sin medicamento/intervalo con tabletas de placebo.

La primera tableta recubierta/tableta recubierta activa también puede tomarse en el 2º a 5º quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso, se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los siete primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de cinco días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado

La mujer debe iniciar con la toma de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día siguiente al habitual intervalo sin tabletas o al intervalo con placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio de una píldora con progestágeno (“POP”)

La primera tableta recubierta de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe tomar el día después de haber dejado la preparación de progestágeno solo. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Cambio de una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal

Se pueden empezar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg el día en que se retire el implante o el día en

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas mecánicas adicionales durante los primeros siete días.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

La administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre.

Después del parto, las mujeres que no estén lactando pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales mecánicas de anticoncepción.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas durante los primeros siete días.

Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia (ver sección 4.6)

Las mujeres que estén lactando no deben tomar tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Después de suspender el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg

Tras finalizar la administración de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, no puede excluirse la reaparición de síntomas de acné después de la suspensión de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. En este caso, deberá considerarse un tratamiento alternativo para tratar el acné.

Administración irregular de las tabletas

Si la usuaria ha olvidado tomar una tableta recubierta/tableta recubierta activa, pero no han transcurrido más de 12 horas, no son necesarias otras medidas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



anticonceptivas. Deberá continuar la toma de las tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas de forma habitual.

Si el intervalo regular de toma/de las tabletas activas se ha excedido más de 12 horas, la protección anticonceptiva de la preparación disminuye. El manejo de las tabletas olvidadas puede guiarse por las siguientes dos reglas básicas:

1. No debe suspenderse la toma de las tabletas por más de 7 días
2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de tabletas para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis- ovario.

Las siguientes tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas se deben tomar inmediatamente, aun si esto significa tomar dos tabletas al mismo tiempo. Las otras tabletas recubiertas/tabletas recubiertas activas deberán tomarse de manera regular. Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo mecánico, como por ejemplo preservativos, durante los siete días posteriores. Si se omitieron tabletas en la semana 1 del ciclo y hubo relaciones sexuales en los siete días anteriores a la falta de las tabletas (incluido el intervalo sin tabletas/intervalo con placebo), debería considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantas más tabletas se omitan y cuanto más cerca estén del intervalo regular sin tabletas/tabletas con placebo, mayor será el riesgo de un embarazo.

Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas/tabletas activas, el siguiente paquete de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se debe iniciar tan pronto como se terminen las tabletas/tabletas activas del paquete actual, es decir, no deberá haber intervalo/intervalo de tabletas de placebo entre los blísteres. El sangrado por privación normal probablemente no ocurra hasta que se haya utilizado el segundo paquete; sin embargo, a menudo se puede producir sangrado o manchado durante la administración de las tabletas. Si no se produce el sangrado por privación después de tomar el segundo paquete, se debe realizar una prueba de embarazo.

21+7	Las tabletas de placebo olvidadas (tabletas 22-28) no afectan la confiabilidad anticonceptiva y, por lo tanto, pueden descartarse. Sin embargo, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente el intervalo de tabletas de placebo.
------	---

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea

Si se producen vómitos dentro de las primeras 4 horas posteriores a la administración de las tabletas/tabletas activas o si se desarrolla diarrea grave, la absorción puede ser incompleta y no se garantiza la anticoncepción confiable. En

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



este caso, se deben seguir las instrucciones en “Administración irregular de tabletas” (ver arriba).

Debe continuarse la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Recomendaciones para las mujeres que requieren anticoncepción y concomitantemente sufren un grado moderado de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné debe manejarse en estrecha colaboración con un dermatólogo, ya que el tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no es un tratamiento de primera línea y sólo está indicado para las mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado. En mujeres que sufren de acné papulopustular moderado, se puede esperar una mejoría de los síntomas del acné después de 2 a 3 semanas después del inicio de la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si no se observa un inicio de acción después de 3 ciclos de medicación, se debe considerar un tratamiento alternativo para los síntomas del acné. La duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 12 meses (ver sección 5.1). Las mujeres deben ser informadas acerca de la posible reaparición de los síntomas del acné después de la interrupción del tratamiento.

Cómo posponer un sangrado por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster/las tabletas activas de otro blíster de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg sin un intervalo sin tabletas/tomando las tabletas de placebo. La extensión puede durar tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo paquete. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado o manchado (spotting). La toma regular de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se reanuda luego del intervalo habitual de 7 días sin tabletas/toma de tabletas de placebo. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte su próximo intervalo sin tabletas/tabletas de placebo tantos días como quiera. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que ella no tenga una hemorragia por privación y experimentará un sangrado y manchado durante el paquete blíster posterior (al igual que cuando se retrasa un período).

Población pediátrica

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Etinilestradiol 0,03 mg y acetato de clormadinona 2 mg tabletas recubiertas no está indicado su uso después a la menopausia.

INSERTO

Cómo tomar Belara® CD

Siempre tomar este medicamento exactamente como su médico le ha dicho. Verificar con su médico o su farmacéutico si usted no está seguro.

Los blísteres en cada paquete están diseñados para ayudarla a recordar el tomar sus píldoras. Cada blíster contiene 28 tabletas: 21 tabletas activas, color rosa claro (tabletas 1-21) y 7 tabletas inactivas, color blanco (tabletas 22-28).

Modo de administración

Vía oral.

¿Cómo y cuándo se deben tomar Belara® CD?

Presione la tableta activa recubierta rosa en la posición del paquete del ciclo que está marcada con “iniciar” y tráguela sin masticar. Tome:

- una tableta activa rosa claro todos los días en la dirección de la flecha por 21 días y después una
- tableta inactiva blanca todos los días en la dirección de la flecha por los siguientes 7 días.

Si es posible tome la tableta a la misma hora, de preferencia en la noche. Si es posible, el intervalo entre la toma de dos tabletas siempre es de 24 horas

Normalmente el sangrado por privación similar a la menstruación iniciará 2-4 días después de la toma de la última tableta activa recubierta rosa claro. Después de haber terminado todas las 28 tabletas continúe tomando las tabletas del siguiente paquete del ciclo de Belara® CD, sin importar si el sangrado se ha detenido.

¿Cuándo puede iniciar la toma de Belara® CD?

Si no ha tomado algún anticonceptivo hormonal antes (durante el último ciclo menstrual)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tome su primera tableta activa rosa claro de BELARA® CD en el primer día de su siguiente periodo menstrual.

La anticoncepción inicia el primer día de la administración y dura por el intervalo de la tableta inactiva de siete días.

Si su periodo ya ha iniciado, tome la primera tableta activa recubierta rosa claro en el 2º y 5º día de su periodo, sin importar si el sangrado se ha detenido. Sin embargo, en este caso debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales durante los primeros siete días de administración (regla de siete días).

Si su periodo inicia más de 5 días antes, por favor espere hasta su siguiente periodo y después inicie la toma de Belara® CD.

Si ha tomado otro anticonceptivo oral combinado antes

Tomar todas las tabletas del empaque anterior como siempre. Debe iniciar la toma de Belara® CD al día siguiente del intervalo de tabletas de placebo o libre de tabletas de su anticonceptivo oral combinado previo.

Si ha tomado un anticonceptivo hormonal que contiene sólo progestina (píldora de progestágeno solo, "POP")

Cuando se usa un anticonceptivo hormonal que contiene sólo un progestágeno, el sangrado por privación similar al periodo puede estar ausente. Tomar la primera tableta activa recubierta rosa claro de Belara® CD en el día después a haber tomado la última píldora de progestágeno solo. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales por los primeros siete días.

Si ha usado inyecciones hormonales anticonceptivas o un implante anticonceptivo antes

Tomar la primera tableta activa recubierta rosa claro de Belara® CD en el día en que el implante se removió o cuando se planeó la siguiente inyección. En este caso, debe usar métodos anticonceptivos adicionales por los primeros siete días.

Si ha tenido un aborto espontáneo o aborto en los primeros tres meses de embarazo Después de un aborto espontáneo o aborto, puede iniciar la toma de Belara® CD inmediatamente. En este caso no tiene que usar algún método anticonceptivo adicional.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si ha tenido un parto o un aborto espontáneo en el 3° – 6° mes de embarazo

Si no está en periodo de lactancia, puede iniciar la toma de Belara® CD 21-28 días después de haber tenido un parto. No debe usar algún método anticonceptivo mecánico adicional.

Sin embargo, si han pasado más de 28 días desde el parto, debe usar métodos anticonceptivos mecánicos adicionales por los primeros siete días.

Si ha mantenido relaciones sexuales, debe descartar un embarazo o esperar hasta el siguiente periodo antes de iniciar la toma de Belara® CD.

Por favor recuerde que no debe tomar Belara® CD si está en periodo de lactancia (véase la sección "Embarazo y periodo de lactancia").

¿Cuánto tiempo puede tomar Belara® CD?

Puede tomar Belara® CD el tiempo que quiera, siempre que no esté limitado por los riesgos a su salud (véase la sección 2). Después de que deje de tomar Belara® CD el inicio de su siguiente periodo puede retrasarse por una semana.

¿Qué debo hacer en caso de vómito o diarrea mientras tomo Belara® CD?

Si ocurre vómito o diarrea en las 4 horas después de que ha tomado una tableta activa rosa claro, es posible que las sustancias activas de Belara® CD no se absorban completamente. Esta situación es similar a una tableta activa rosa claro olvidada y tiene que tomar una nueva tableta activa recubierta rosa claro de un nuevo paquete de blíster inmediatamente. Si es posible tomar una tableta activa en las 12 horas después de la toma de la última tableta activa recubierta activa y continuar tomando Belara® CD en la hora usual. Si esto no es posible o ya pasaron más de 12 horas por favor vaya a la sección 3 “Si olvido tomar Belara® CD” o contacte a su médico.

Si toma más Belara® CD de lo que debe

No hay evidencia de que ocurran signos de envenenamiento después de tomar un gran número de tabletas en una dosis. Se puede experimentar náusea, vómito y particularmente en niñas jóvenes, ligero sangrado de la vagina. En estos casos consulte a su médico. Si es necesario, él/ella verificará el balance de sal y agua y la función hepática.

Si olvida tomar Belara® CD

Las tabletas blancas (tabletas 22-28) son tabletas de placebo inactivas. Si olvida una de estas tabletas, esto no tiene efecto en la fiabilidad de Belara® CD. Debe desechar la tableta inactiva olvidada para no alargar el periodo de placebo. Esto podría tener un efecto negativo en la fiabilidad de Belara® CD.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si olvida una tableta activa recubierta rosa claro (tabletas 1-21) debe seguir el siguiente consejo:

- **Si tiene menos de 12 horas sin tomar una tableta, el efecto de Belara® CD no es reducido. Tomar la tableta en cuanto lo recuerde y después tomar las siguientes tabletas en la hora usual. En este caso no es necesario otro método anticonceptivo.**
- **Si tiene más de 12 horas sin tomar una tableta, no se asegura más el efecto anticonceptivo de Belara® CD. En este caso, tomar inmediatamente la tableta activa rosa claro olvidada y continuar la toma de Belara® CD en la hora usual. Esto puede incluso significar que tiene que tomarse dos tabletas activas rosas claro al mismo tiempo. En este caso, debe usar un método anticonceptivo mecánico adicional (p. ej. Condones/preservativos) durante los siguientes siete días. Si el paquete actual contiene menos de siete tabletas activas rosa claro, se debe iniciar el siguiente paquete de ciclo de Belara® CD tan pronto se terminen las tabletas activas recubiertas-12- color rosa claro del empaque actual; es decir, no debe haber un intervalo de tabletas inactivas entre los empaques. Probablemente no tendrá un sangrado por privación normal hasta que se ha usado en nuevo empaque. Pero puede haber un aumento en el sangrado por interrupción o manchado mientras se usa el nuevo empaque.**

Mientras mayor sea el número de las tabletas activas que haya olvidado, mayor será el riesgo de que la protección contra un embarazo reduzca. Si olvidó una o más tabletas activas en la semana 1 y ha tenido relaciones sexuales en la semana previa a del descuido, debe saber que hay un riesgo de embarazo. Lo mismo aplica si olvida una o más tabletas activas y no tiene sangrado en el siguiente periodo de tabletas de placebo. En estos casos, contacte a su médico.

Si quiere retrasar su periodo menstrual

Incluso si no está recomendado, retrasar su periodo menstrual (sangrado por privación) es posible tomando directamente la tableta activa recubierta de una nueva tira de Belara® CD en lugar del periodo de tabletas de placebo, al final de la segunda tira. Puede experimentar manchado (gotas o motas de sangre) o sangrado por interrupción mientras se usa la segunda tira. Después del periodo de tabletas de 7 días, continuar con la primera tableta activa recubierta de la siguiente tira. Podría preguntarle a su médico antes de decidir retrasar su periodo menstrual.

Si quiere cambiar el primer día de su periodo menstrual

Si toma las tabletas de acuerdo con las instrucciones, entonces su periodo menstrual/sangrado por privación iniciará en el periodo de las tabletas de placebo. Si tiene que cambiar este día, lo realiza al hacer el periodo de tabletas más corto (¡pero nunca más largo!). Por ejemplo, si su periodo de tabletas de placebo inicia el

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



viernes y quiere cambiarlo a martes (3 días antes) debe iniciar con la toma de la primera tableta activa recubierta de una nueva tira 3 días antes de lo normal. Si hace el periodo de tabletas de placebo muy corto (por ejemplo, 3 días o menos) entonces puede ser que no tenga sangrado durante este periodo de tabletas de placebo. Puede entonces experimentar manchado (gotas o motas de sangre) o sangrado por disrupción.

Si no está seguro de cómo proceder, contacte a su médico.

Si deja de tomar Belara® CD

Cuando deja de tomar Belara® CD, sus ovarios reanudarán su actividad completa y se embarazará.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico o farmacéutico.

Población pediátrica

Belara® sólo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de clormadinona y el etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

Adultos

Belara® no está indicado su uso después a la menopausia.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) en las siguientes condiciones.

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg deberán interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estas condiciones durante su uso:

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (VTE).**
 - **Tromboembolismo venoso: VTE actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [DVT] o embolia pulmonar [PE]).**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
- **Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).**
- **Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de diversos factores de riesgo (ver sección 4.4).**
- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (ATE).**
 - **Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).**
 - **Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, TIA).**
 - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).**
 - **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
 - **Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:**
 - **diabetes mellitus con síntomas vasculares**
 - **hipertensión grave**
 - **dislipoproteinemia grave**
- **Pérdida de control de la diabetes mellitus**
- **Hipertensión no controlada o un incremento significativo en la presión arterial (valores constantemente por arriba de 140/90 mm Hg)**
- **Hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad**
- **Prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo o terapia con estrógenos previo**
- **Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, trastornos del flujo biliar**
- **Antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos**
- **Dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal (ver sección 4.8)**
- **Primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)**
- **Presencia o historial de tumores malignos sensibles a hormonas, p. ej., de mama o útero**
- **Alteraciones graves del metabolismo lipídico**
- **Pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
- Alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- Alteraciones motoras (particularmente paresia)
- Aumento de ataques epilépticos
- Depresión grave
- Otosclerosis en deterioro durante embarazos anteriores
- Amenorrea de causa desconocida
- Hiperplasia endometrial
- Hemorragia genital de causa no conocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación (ver sección 4.4).

Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg están contraindicadas para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o con medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasivir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por arriba de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad del uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En caso del agravamiento, o aparición por primera vez de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, se debe recomendar a la mujer que se comunique con su médico para determinar si el uso de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg debe suspenderse.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que hay una relación entre la administración de anticonceptivos hormonales y una elevación del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, como infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en usuarias de AOC en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo con etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg con estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AOC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AOC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10,000 mujeres, entre 6 y 12 desarrollarán un TEV en un año.

De cada 10,000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía cómo se compara el riesgo de los AOCs que contienen clormadinona con el riesgo con los AOCs que contienen levonorgestrel.

El número de TEV por año con dosis bajas de AOCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de VTE, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/píldora/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CHC.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Otras condiciones médicas asociadas al VTE.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes
Aumento de la edad.	En especial por arriba de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Los síntomas de una trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- dolor torácico agudo.
- aturdimiento intenso o mareo.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AOCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AOC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por arriba de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un CHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del BMI. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menor de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe referirse a un especialista antes de tomar la decisión de usar un CHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la gravedad de las migrañas durante el uso de CHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AOC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- **entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;**
- **dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;**
- **confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;**
- **dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;**
- **cefalea repentina, grave o prolongada sin causa conocida;**
- **pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.**

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- **dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;**
- **malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;**
- **sensación de plenitud, indigestión o ahogo;**
- **sudoración, náuseas, vómitos o mareo;**
- **debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;**
- **latidos cardíacos acelerados o irregulares.**

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg se suspenderán si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos mecánicos) (ver también “Examen médico”).

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que con la administración de anticonceptivos hormonales había un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (RR = 1.24). Durante el transcurso de 10 años después del cese del uso de AOC, este mayor riesgo vuelve gradualmente al riesgo antecedente relacionado con la edad. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos, y en algunos casos todavía más raros, tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra- abdominales que suponen una amenaza para la vida. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal y la hipertensión clínicamente manifiesta. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, el médico deberá suspender la preparación y tratar la hipertensión. El uso de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



administración de AOC. En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de AOC.

Los AOCs pueden afectar la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos hormonales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con antecedentes de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberán evitar exponerse al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos hormonales.

Precauciones

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos- progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma
- insuficiencia cardíaca o renal
- corea menor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedades hepáticas (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad
- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varicosis
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg, se debe realizar un historial médico completo (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en comparación con otros AOCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Tratamiento concomitante de un grado moderadamente grave de forma papulopustular de acné

El tratamiento del acné con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg está limitado estrictamente a mujeres que desean la anticoncepción y para quienes el uso anticonceptivo seguro del producto ha sido cuidadosamente evaluado (ver “Examen médico”).

Eficacia alterada

La omisión de una tableta recubierta/tableta activa (ver “Administración irregular de las tabletas”), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en la estabilidad del ciclo

Hemorragia intermenstrual y sangrado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/sangrado (spotting)) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, se deberá hacer una valoración médica de los

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg la hemorragia intermenstrual persiste o vuelve después de ciclos previos regulares, se debe realizar un examen con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver “Administración irregular de las tabletas”, “Instrucciones en caso de vómitos” y sección 4.5)

Ausencia de sangrado por privación

Después de 21 días de administración (de tabletas activas) tiene lugar el sangrado por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca el sangrado por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo de administración en el que no se ha olvidado tomar ninguna tableta recubierta/tableta activa, no se ha ampliado el periodo libre de tabletas/periodo de placebo de siete días (o seguido por una pausa), no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y puede continuarse con el uso de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg. Si las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg no se han tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia del sangrado por privación o si hay ausencia de sangrado por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración. Los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum petforatum*) no deben tomarse junto con las tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg (ver sección 4.5).

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces por arriba del límite superior de lo normal (ULN) significativamente más frecuentes en mujeres en tratamiento con medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) También se observaron en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, aumento en los niveles de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Excipiente

Dado que este medicamento contiene lactosa, las pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben

INSERTO

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Belara® CD.

¿Cuándo debe contactar a su médico? Busque atención médica urgente

- si observa posibles signos de un coágulo de sangre que puede indicar que sufre de un coágulo sanguíneo en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo en el pulmón (es decir, embolismo pulmonar), un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular (véase ‘coágulo sanguíneo (trombosis)’ siguiente sección.

Para una descripción de los síntomas de estos efectos secundarios serios por favor vaya a “Cómo reconocer un coágulo de sangre”.

Dígale a su médico si alguna de las siguientes condiciones aplica para usted.

- si fuma. El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios serios al corazón y vasos sanguíneos durante el uso de anticonceptivos combinados. Este riesgo aumenta con la edad y el incremento en el consumo de cigarrillos. Esto aplica particularmente a las mujeres mayores de 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deben usar otros métodos anticonceptivos.

Si se desarrolla la condición, o empeora mientras se usa Belara® CD, debe también decirle a su médico:

- si tiene una presión arterial alta, niveles altos anormales de grasa en la sangre, si tiene sobrepeso o tiene diabetes (véase también la sección 2). En tal caso el riesgo de los efectos secundarios serios de los anticonceptivos orales combinados (como ataque cardíaco, embolismo, accidente cerebrovascular o tumores de hígado) está incrementado.
- si tiene la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa (enfermedad inflamatoria intestinal crónica);
- si tiene lupus eritematoso sistémico (SLE – un trastorno que afecta su sistema de defensa natural);
- si tiene síndrome urémico hemolítico (HUS – un trastorno de coagulación de sangre que causa insuficiencia renal);
- si tiene anemia falciforme (un trastorno hereditario de los glóbulos rojos);

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- si tiene niveles elevados de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o un historial familiar positivo de esta condición. La hipertrigliceridemia se ha asociado con un riesgo incrementado del desarrollo de pancreatitis (inflamación de páncreas);
- si necesita una operación, o si no usa los pies por un largo tiempo (véase en la sección 2 ‘ coágulos de sangre’);
- si acaba de tener un parto tiene un riesgo incrementado de coágulos sanguíneos. Debe preguntarle a su médico qué tan pronto puede comenzar a tomar Belara® CD después del parto;
- si tiene una inflamación en las venas bajo la piel (tromboflebitis superficial);
- si tiene venas varicosas.

COÁGULOS DE SANGRE

Usar un anticonceptivo oral combinado como Belara® CD aumenta su riesgo de desarrollar un coágulo de sangre comparado con el no uso. En casos raros un coágulo de sangre puede bloquear los vasos sanguíneos y causar problemas serios.

Los coágulos sanguíneos se pueden desarrollar

- en las venas (referido como una ‘trombosis venosa’, ‘tromboembolismo venoso’ o VTE) - en las arterias (referido como una ‘trombosis arterial’, ‘tromboembolismo arterial’ o TEA).

La recuperación de los coágulos sanguíneos no es siempre completa. Raramente, puede tener efectos serios duraderos, o muy raramente, pueden ser fatales.

Es importante recordar que el riesgo general de un coágulo de sangre dañino debido a Belara® CD es pequeño.

CÓMO RECONOCER UN COÁGULO DE SANGRE

Busque atención médica urgente si observa alguno de los siguientes síntomas o signos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



¿Experimenta alguno de los siguientes síntomas?	¿De qué está sufriendo posiblemente?
<ul style="list-style-type: none">- hinchazón de una pierna o a lo largo de la vena en la pierna o pie especialmente cuando se acompaña de:- dolor o presión en la pierna que se puede sentir sólo cuando se está de pie o caminando- calor incrementado en la pierna afectada- cambio en el color de la piel de la pierna p. ej. cambia a rojo pálido o azul	Trombosis venosa profunda
<ul style="list-style-type: none">- dificultad para respirar repentina inexplicable o respiración rápida;- tos repentina sin una causa obvia, que puede provocar sangrado;- dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda;- desvanecimiento o mareo;- latidos rápidos o irregulares;- dolor severo en el estómago <p><u>Si no está seguro</u>, hable con su médico ya que alguno de estos síntomas como la tos o la dificultad para respirar pueden confundirse con una condición ligera de infección en el tracto respiratorio (p. ej. a "resfriado común").</p>	Embolismo pulmonar
Síntomas que ocurren más comúnmente en un ojo: <ul style="list-style-type: none">- pérdida de visión inmediata o- visión borrosa dolorosa que puede progresar a pérdida de visión	Trombosis venosa retiniana (coágulo de sangre en el ojo)
<ul style="list-style-type: none">- dolor torácico, malestar, presión, pesadez;- sensación de presión o pesadez en el pecho, brazo o debajo del esternón;- sensación de saciedad, indigestión o asfixia;- malestar del cuerpo superior irradiando a la espalda, garganta, quijada, brazo y estómago;- sudoración, náuseas, vómito o mareo;- debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar;- latidos rápidos o irregulares	Ataque cardíaco
<ul style="list-style-type: none">- debilidad repentina o adormecimiento de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;- confusión repentina, dificultad para hablar o entender;- dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos;- dificultad repentina para caminar, mareos o pérdida del equilibrio o coordinación;- dolor de cabeza repentino, severo o prolongado sin causa conocida;- pérdida de conciencia o desvanecimiento con o sin	Accidente cerebrovascular

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



convulsión	
Algunas veces los síntomas de accidente cerebrovascular pueden ser breves con una recuperación casi inmediata y completa, pero debe buscar ayuda médica urgente ya que puede estar en riesgo de otro accidente cerebrovascular	
- hinchazón y ligera decoloración azul de una extremidad; - dolor severo en su estómago (abdomen agudo)	Coágulos de sangre que bloquean otros vasos

COÁGULOS DE SANGRE EN UNA VENA

¿Qué puede pasar si se forma un coágulo de sangre en la vena?

- El uso de anticonceptivos orales combinados se ha conectado con un aumento en el riesgo de coágulos de sangre en la vena (trombosis venosa). Sin embargo, estos efectos secundarios son raros. Con más frecuencia, ocurren en el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado.
- Si se forma un coágulo de sangre en una vena en la pierna o el pie puede causar una trombosis venosa profunda (TVP).
- Si un coágulo de sangre viaja de la pierna y se aloja en el pulmón puede causar un embolismo pulmonar.
- Muy raramente un coágulo se puede formar una vena en un órgano como el ojo (trombosis de vena retiniana).

¿Cuándo es muy alto el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en una vena?

El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en una vena es más alto durante el primer año de tomar un anticonceptivo oral combinado por primera vez. El riesgo puede ser mayor si reinicia la toma de un anticonceptivo combinado (el mismo producto o un producto diferente) después de un descanso de 4 semanas o más. Después del primer año, el riesgo es menor pero siempre es ligeramente mayor que si no estuviera usando un anticonceptivo oral combinado. Cuando deja de tomar Belara® CD su riesgo de un coágulo sanguíneo regresa al riesgo normal en algunas semanas.

¿Cuál es el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre?

El riesgo depende de su riesgo natural de VTE y el tipo de anticonceptivos orales combinados que esté tomando.

El riesgo general de un coágulo sanguíneo en la pierna o pulmón (TVP o EP) con Belara® CD es pequeño.

- De 10,000 mujeres que no están usando algún anticonceptivo oral combinado y no están embarazadas, aproximadamente 2 desarrollarán un coágulo sanguíneo en un año.
- De 10,000 mujeres que están usando un anticonceptivo oral combinado que contiene levonorgestrel, noretisterona, o norgestimato aproximadamente 5-7 desarrollará un coágulo de sangre en un año.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- No se sabe aún cómo el riesgo de un coágulo de sangre con Belara® CD se compara con el riesgo con un anticonceptivo oral combinado que contiene levonorgestrel.
- El riesgo de tener un coágulo de sangre variará de acuerdo con su historial médico personal (véase “Factores que aumentan su riesgo ante un coágulo de sangre” a continuación).

	Riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en un año
Mujeres que no usan una píldora/parche/anillo hormonal combinado y no están embarazadas	Aproximadamente 2 de 10,000 mujeres
Mujeres que usan una píldora anticonceptiva hormonal combinada con levonorgestrel, noretisterona o norgestimato	Aproximadamente 5-7 de 10,000 mujeres
Mujeres que usan Belara® CD	No se sabe aún

Si observa un aumento en la frecuencia o en la intensidad de los ataques de migraña durante la administración de Belara® CD (que puede indicar un trastorno en el suministro de sangre al cerebro), consultar lo más pronto posible a su médico. Él/ella puede aconsejarle dejar de tomar Belara® CD inmediatamente.

Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre en una vena

El riesgo de un coágulo de sangre con {nombre (inventado)} es pequeño pero algunas condiciones aumentarán el riesgo. Su riesgo es mayor:

- si tiene mucho sobrepeso (índice de masa corporal o IMC de más de 30 kg/m²);
- si algún miembro de su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano en una edad temprana (p. ej. menos de aproximadamente 50 años). En este caso pudo tener un trastorno de coagulación sanguínea hereditario;
- si necesita una operación, o si no ha usado el pie por un periodo largo debido a una lesión o enfermedad, o tiene la pierna en una férula. El uso de Belara® CD puede ser detenido varias semanas antes de la cirugía o mientras tenga menos movimiento. Si necesita detener el Belara® CD preguntarle a su médico cuando iniciarlo de nuevo.
- si es mayor (particularmente, mayor de aproximadamente 35 años);
- si ha dado a luz hace unas cuantas semanas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre aumenta las condiciones que usted tenga.

Viajar en avión (>4 horas) puede aumentar temporalmente su riesgo de un coágulo sanguíneo, particularmente si tiene algún otro de los factores enlistados.

Es importante decirle a su médico si alguna de estas condiciones aplica para usted, incluso aunque no esté seguro. Su médico puede decidir si Belara® CD se tiene que detener.

Si cualquiera de las condiciones mencionadas arriba cambia mientras está usando Belara® CD, por ejemplo, un miembro cercano de la familia experimenta una trombosis por alguna razón conocida; o aumenta mucho peso, coméntelo con su médico.

COÁGULOS SANGUÍNEOS EN UNA ARTERIA

¿Qué puede pasar si un coágulo de sangre se forma en una arteria?

Como un coágulo sanguíneo en una vena, un coágulo en una arteria puede causar serios problemas.

Por ejemplo, puede causar un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Factores que aumentan su riesgo de un coágulo sanguíneo en una arteria

Es importante observar que el riesgo de un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular por usar Belara® CD es muy pequeño, pero puede aumentar:

- **con el aumento de la edad (más de 35 años);**
- **si fuma. Cuando usa un anticonceptivo oral combinado como Belara® CD se le debe aconsejar dejar de fumar. Si no puede dejar de fumar y tiene más de 35 años su médico puede aconsejarle usar un tipo diferente de anticonceptivo;**
- **si tiene sobrepeso;**
- **si tiene presión arterial alta;**
- **si un miembro de su familia inmediata ha tenido un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular a una edad temprana (menos de 50 años). En este caso usted podría tener un mayor riesgo de tener un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular;**
- **si usted, o alguien en su familia inmediata, tiene un nivel elevado de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos);**
- **si sufre migrañas, especialmente migrañas con aura;**
- **si tiene un problema con el corazón (trastorno de válvula, alteración del ritmo llamado fibrilación auricular);**
- **si tiene diabetes.**

Si tiene más de una de estas condiciones o si alguna de esta puede incrementar particularmente aún más el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Si alguna de las condiciones mencionadas arriba cambia mientras está usando Belara® CD, por ejemplo, si comienza a fumar, un miembro cercano de la familia experimenta una trombosis por una razón desconocida; o si aumenta mucho peso, comuníquese a su médico.

Tumores

Algunos estudios muestran que hay un factor de riesgo de cáncer del cuello uterino, si las mujeres cuyo cuello uterino está infectado

por algún virus de transmisión sexual (virus del papiloma humano) toman la píldora por un largo tiempo. Sin embargo, no está claro hasta qué punto estos resultados se ven afectados por otros factores (p. ej. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de métodos anticonceptivos mecánicos).

Los estudios reportaron un riesgo ligeramente incrementado de cáncer de mama en las mujeres que actualmente usan AOC. Durante el curso de 10 años después del cese del uso de AOC este riesgo incrementado regresa gradualmente al riesgo inicial relacionado con la edad. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias de AOC actuales y recientes es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama.

En raros casos, tumores de hígado benignos y, en casos aún más raros, de tumores malignos, han ocurrido después de tomar anticonceptivos hormonales. Estos pueden causar sangrado interno peligroso. En caso de dolor severo, en la región del estómago que no desaparece por sí mismo, debe consultar a su médico.

Otras enfermedades

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos indeseables reconocidos debido al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Muchas mujeres tienen un ligero aumento en la presión arterial mientras toman anticonceptivos hormonales. Si su presión arterial aumenta considerablemente mientras toma Belara® CD, su médico le aconsejará dejar de tomar {nombre (inventado)} y le prescribirá un medicamento para reducir su presión arterial. Tan

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pronto su presión arterial haya regresado al nivel normal, puede volver a tomar Belara® CD.

Si ha sufrido de herpes durante un embarazo previo, pueden volver a aparecer durante el uso de un anticonceptivo hormonal.

Si tiene cierto trastorno de los valores de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o esto ha ocurrido en su familia, existe un riesgo incrementado de una inflamación del páncreas. Si tiene trastornos crónicos o agudos de la función hepática, su médico le puede pedir que deje de tomar Belara® CD hasta que sus valores hepáticos hayan regresado a lo normal. Si ha sufrido de ictericia durante un embarazo previo o mientras usa un anticonceptivo hormonal y esta reaparece, su médico le puede aconsejar dejar de tomar Belara® CD.

Si es diabético o su azúcar en la sangre está bajo control y toma Belara® CD, su médico la examinará cuidadosamente, mientras esté tomando Belara® CD. Podría ser necesario alterar su tratamiento diabético.

Pueden aparecer manchas cafés no comunes en su piel (cloasma), especialmente si ha tenido durante un embarazo previo. Si sabe que tiene una predisposición, debe evitar la luz del sol o ultravioleta mientras toma Belara® CD.

Trastornos que pueden ser afectados negativamente

Es también necesaria la supervisión médica especial,

- si sufre de epilepsia;
- si sufre de esclerosis múltiple;
- si sufre de calambres musculares severos (tetania);
- si sufre de migraña (véase también la sección 2);
- si sufre de asma;
- si tiene un corazón débil o riñones (véase también la sección 2);
- si sufre del mal de San Vito (corea menor);
- si es diabética (véase también la sección 2);
- si tiene un trastorno hepático (véase también la sección 2);
- si tiene un trastorno de metabolismo de grasas (véase también la sección 2);
- si sufre de trastornos del sistema inmune (incluyendo lupus eritematoso sistémico);
- si está considerablemente pasada de peso;
- si tiene presión arterial alta (véase también la sección 2);
- si tiene endometriosis (el tejido que reviste la cavidad de su útero, llamado endometrio se encuentra fuera de esta capa de revestimiento) (véase también la sección 2);

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- si tiene venas varicosas o inflamación de las venas (véase también la sección 2);
- si tiene problemas de coagulación de sangre (véase también la sección 2);
- si tiene una enfermedad de las mamas (mastopatía);
- si ha tenido tumores benignos (mioma) del útero;
- si tuvo ampollas (herpes gestationis) en un embarazo previo;
- si sufre de depresión (véase también la sección 2);
- si sufre de inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa).
- si usted está siendo tratada por infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen glecaprevir/pibrentasvir

Por favor consulte a su médico si tiene, o ha tenido en el pasado uno de los padecimientos mencionados arriba, o si ocurre mientras está tomando Belara® CD.

Efectividad

Si no toma regularmente los anticonceptivos, o si vomita o tiene diarrea después de la administración (véase la sección 3), o si toma ciertos medicamentos al mismo tiempo (véase la sección 2), el efecto anticonceptivo puede afectarse. En casos muy raros los trastornos metabólicos pueden dañar la eficacia anticonceptiva.

Sangrado irregular

De manera particular en los primeros meses de tomar anticonceptivos hormonales, puede ocurrir sangrado irregular de la vagina (sangrado por disrupción/manchado). Si continua el sangrado irregular durante 3 meses, o recurre después de ciclos regulares previamente, por favor consulte a su médico.

El manchado también puede ser un signo de que el efecto anticonceptivo es reducido. En algunos casos, el sangrado por privación puede estar ausente después de que Belara® CD se ha tomado por 21 días. Si está tomando Belara® CD de acuerdo con las instrucciones en la sección 3, es poco probable que esté embarazada. Si no se está tomando Belara® CD como se instruyó antes de que el sangrado por privación estuviera ausente por primera vez, se debe descartar un embarazo antes de seguir usándolo.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Reacciones adversas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- c) Los estudios clínicos realizados con tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, sangrado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg.
- d) Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de tabletas recubiertas de etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg en un estudio clínico con 1,629 mujeres.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muy raro: $< 1/10\ 000$

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupo sistémico	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10 000 a <1/1000)	muy raras (< 1/10 000)	No conocida
Infecciones e infestaciones			Candidiasis vulvovaginal	Vulvovaginitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco incluídas reacciones alérgicas de la piel			Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en lípidos en sangre incl. hipertrigliceridemia	aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo, nerviosismo, irritabilidad	disminución de la libido			
Trastornos del sistema nervioso		mareos, migraña (y/o su agravamiento)				
Trastornos oculares		alteraciones visuales*		conjuntivitis, intolerancia a los lentes de contacto		
Trastornos del oído y del laberinto				pérdida repentina de audición, acúfenos		
Trastornos vasculares				hipertensión, hipotensión, colapso cardiovascular, vena varicosa, trombosis venosa, tromboembolismo venoso o arterial		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca, hiperhidrosis	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertrichosis	eritema nudoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		sensación de pesadez	lumbalgia, trastornos musculares			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea	dolor en la parte inferior del abdomen	galactorrea	aumento de las mamas, menorragia, síndrome premenstrual	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		causancio, edema, aumento de peso			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea			Exploraciones complementarias	

Acta No. 01 de 2023 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas a los principios activos etinilestradiol y acetato de clormadinona en la experiencia post comercialización: pérdida de cabello, astenia y reacciones alérgicas/reacciones cutáneas/ronchas, leucorrea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo etinilestradiol 0.03 mg y acetato de clormadinona 2 mg:

- Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan CHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4
- Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de CHCs.
- En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser una amenaza para la vida (ver sección 4.4).
- Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.4).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección 4.4.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

INSERTO

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas los tengan. Si tiene algún efecto secundario, particularmente si es severo o persistente, o tiene algún cambio en su salud que piense pueda ser debido a BELARA® CD, por favor hable con su médico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un riesgo incrementado de coágulos sanguíneos en sus venas (tromboembolismo venoso (VTE)) o coágulos de sangre en sus arterias (tromboembolismo arterial (TEA)) está presente para todas las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Para información más detallada sobre los riesgos diferentes de tomar anticonceptivos orales combinados por favor véase la sección 2 “Qué necesita saber antes de usar Belara® CD”.

Las frecuencias con las que se han reportado los efectos secundarios se definen como se muestra a continuación:

Muy común: puede afectar más de 1 en 10 personas

Náuseas, flujo vaginal, dolor durante la menstruación, ausencia de menstruación, sangrado por disrupción, manchado, dolor de cabeza, dolor en mamas.

Común: puede afectar 1 de 10 personas

Depresión, nerviosismo, irritabilidad, mareo, migraña (y/o agravación de estos), trastornos visuales, vómito, acné, sensación de pesadez en las piernas, dolor en el vientre, cansancio, retención de agua, aumento de peso, aumento de la presión arterial.

No común: puede afectar 1 de 100 personas

Infección fúngica en la vagina, cambios benignos en los tejidos conectivos de las mamas, hipersensibilidad del fármaco incluyendo reacción alérgica de la piel, cambios en la grasa de la sangre incluyendo triglicéridos incrementados, reducción en la libido, dolor de estómago, rugidos en los intestinos, diarrea, problemas de pigmentación, manchas cafés en la cara, pérdida de cabello, piel seca, tendencia a sudar, dolor de espalda, problemas musculares, secreción de las mamas.

Raro: puede afectar 1 de 1,000 personas

Inflamación de la vagina, incremento del apetito, conjuntivitis, malestar cuando se usan lentes de contacto, sordera, tinnitus, presión arterial alta y baja, colapso de circulación sanguínea, venas varicosas, eczema, urticaria, piel inflamada, comezón, empeoramiento de soriasis, pelo excesivo en el cuerpo o en la cara, agrandamiento de mamas, menstruación más larga o más intensa, síndrome pre-menstrual (problemas físicos o emocionales antes de iniciar la menstruación).

Coágulos de sangre dañinos en una vena o arteria, por ejemplo:

- **en una pierna o pie (es decir, TVP)**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- en un pulmón (es decir, PE)
- ataque cardíaco
- accidente cerebrovascular
- mini accidente cerebrovascular o síntomas parecidos a un accidente cerebrovascular temporal, conocidos como accidente isquémico transitorio (AIT)
- coágulos sanguíneos en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojo.
La probabilidad de un coágulo sanguíneo puede ser mayor si tiene alguna otra condición que aumente este riesgo (véase la sección 2 para más información sobre las condiciones que aumentan el riesgo de coágulos sanguíneos y los síntomas de un coágulo sanguíneo).

Muy raro: puede afectar hasta 1 en 10,000 personas, incluyendo casos aislados Eritema nodoso.

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y angioedema adquirido.

Los anticonceptivos orales combinados incluyendo Belara® CD han sido relacionados con un aumento de los riesgos de enfermedades serias y efectos secundarios:

- riesgo de bloqueo de las venas y arterias (véase la sección 2),
- riesgo de enfermedades del tracto biliar (véase la sección 2),
- riesgo de tumores (p. ej. tumores de hígado, que en casos aislados causan sangrado en la cavidad abdominal que pone en riesgo la vida, cáncer en el cuello del útero o en las mamas; véase la sección 2),
- agravación de la inflamación crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, véase la sección 2).

Por favor lea cuidadosamente la información en la sección 2, y si es necesario consulte a su médico inmediatamente

Reporte de efectos secundarios

Si experimenta alguno de los efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no enlistado en este folleto. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**3.1.9.9 MICARDIS® PLUS 80 MG/25 MG
MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 / 12.5 MG**

Expediente : 19976402 / 19928606
Radicado : 20221117887 / 20221117880
Fecha : 15/06/2022
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene telmisartan 80,0 mg, hidroclorotiazida 25,0 mg
- Cada tableta contiene telmisartan 80,0 mg, hidroclorotiazida 12,50 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión esencial

Como tratamiento combinado a dosis fija, micardis® plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- embarazo
- lactancia
- colestasis y obstrucción biliar
- insuficiencia hepática grave, coma hepático, precoma hepático
- insuficiencia renal grave (crcl < 30 ml/min) o creatinina sérica >1,8 mg/100 ml), anuria o glomerulonefritis aguda
- hipokalemia refractaria, hipercalcemia
- hiponatremia resistente al tratamiento
- hipovolemia
- hiperuricemia sintomática/gota
- la combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Embarazo

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

A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

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

Insuficiencia hepática

Micardis® plus no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

Micardis® plus se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con micardis® plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

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

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Micardis® plus no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (crcl < 30 ml/min). No se han hecho estudios clínicos con micardis® plus en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Reducción del volumen intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis® plus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema reninaangiotensina- aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina ii) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

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

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primario

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

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



tratamiento con tiazidas. Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene micardis® plus.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o recípitarse una gota franca.

Desequilibrio electrolítico

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados. Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el

Desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o acth (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina ii (at1) por el componente telmisartán de micardis® plus puede producir hiperkalemia.

Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de micardis® plus, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con micardis® plus.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de micardis® plus. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (ec), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina ii (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca).

En el paciente con diabetes mellitus, la ec puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ec en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis plus®.

Otros

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

General

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con derrame coroideo y defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista.

El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (cpnm) [carcinoma basocelular (cbc) y carcinoma de células escamosas (cce)] con la exposición a dosis

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el registro nacional danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cpm.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de cpm y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos uv y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cpm [19].

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Telmisartán

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

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

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, pero demostraron efectos fetotóxicos. Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina ii durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina ii se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

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

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

Hidroclorotiazida

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

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

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

En estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas

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 No. 2022MAR04_V14 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión No. V_14 del 04 de marzo de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología Adultos

MICARDIS®PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS®PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- MICARDIS®PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS®80 mg.
- MICARDIS®PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS®PLUS 80/12,5 mg o a pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.

Debe corregirse la disminución del sodio o del volumen plasmático antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS®PLUS. [5]

El máximo efecto antihipertensivo generalmente se alcanza con MICARDIS®PLUS a las 4 a 8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS®PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tuvo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios [6].

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario modificar la dosis en pacientes geriátricos [7, 8].

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de MICARDIS®PLUS en los pacientes menores de 18 años. El uso de MICARDIS®PLUS en niños y adolescentes no está recomendado. [5]

Insuficiencia renal

MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 mL/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos del asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente [7, 9]. El telmisartán no se elimina por hemofiltración [10] y no es dializable [11].

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, MICARDIS® PLUS debe administrarse con precaución. La pauta posológica de telmisartán no debe superar los 40 mg una vez al día. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática [7, 9].

Modo de administración

Los comprimidos de MICARDIS® PLUS se deben administrar por vía oral una vez al día; deben ingerirse enteros con líquido [12]. MICARDIS®PLUS puede tomarse con la comida o lejos de ella [12].

INSTRUCCIONES DE USO

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración [13-15].

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- Embarazo
- Lactancia
- Colestasis y obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave, coma hepático, precoma hepático
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) o creatinina sérica >1,8 mg/100 mL), anuria o glomerulonefritis aguda
- Hipocalcemia refractaria, hipercalcemia
- Hiponatremia resistente al tratamiento
- Hipovolemia
- Hiperuricemia/gota sintomática
- La combinación de Aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²).

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del compuesto (véase Advertencias y precauciones especiales).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

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

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

El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo [16].

Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Insuficiencia hepática

MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis [17]. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán. MICARDIS®PLUS se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque leves alteraciones del equilibrio de fluidos y electrolitos puede precipitar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS®PLUS en pacientes con insuficiencia hepática [5].

Hipertensión renovascular

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

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) (véase Contraindicaciones).

No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS®PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

El telmisartán no se elimina por hemofiltración [10] y no es dializable [11].

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. No se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o del inhibidor directo de la renina aliskiren [18] a un bloqueador del receptor de la angiotensina II) y, por lo tanto, se debe limitar a casos individuales seleccionados, con monitoreo estrecho de la función renal [19] (véase Contraindicaciones).

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

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

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS®PLUS [20].

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con los pacientes que presentan estos trastornos [21].

Efectos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En los pacientes diabéticos, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha asociado un aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, no se observaron efectos, o se observaron efectos mínimos, con la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS®PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse gota franca.

Desequilibrio electrolítico

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipocalcemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

Si bien puede aparecer hipocalcemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Por el contrario, el antagonismo de los receptores (AT1) de la angiotensina II por el componente telmisartán de MICARDIS® PLUS puede producir hipercalcemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hipercalcemia clínicamente significativa con la administración de MICARDIS®PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar la insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y la diabetes mellitus. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con MICARDIS®PLUS.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, como ser en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con antihipertensivos,

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



como los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En los pacientes con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. A los pacientes con diabetes mellitus se les deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ejemplo, pruebas de esfuerzo, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS® [22, 23].

Cardiopatía isquémica

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

General

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en los pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en los pacientes con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con derrame coroideo y defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina [5, 24, 25].

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos basados en el Registro Nacional Danés de Cáncer (véase Reacciones Adversas). Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se deberá informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les deberá indicar que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se deberán indicar a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM [26].

Sodio:

Los comprimidos MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg y 80/25 mg contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente “no tienen sodio”.

Sorbitol:

Los comprimidos de MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg y 80/25 mg contienen 338 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es fuente de fructosa. El uso de los comprimidos de MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI).

Lactosa:

Los comprimidos de MICARDIS® PLUS 80/12,5 mg contienen 112 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido. Los comprimidos de MICARDIS® PLUS 80/25 mg contienen 99 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Telmisartán

No se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y no se debe empezar el tratamiento durante el embarazo.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

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

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

Los niños cuyas madres han tomado bloqueadores del receptor de la angiotensina II deben ser controlados periódicamente por hipotensión [16].

Hidroclorotiazida

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ejemplo, ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento [27, 28].

Lactancia

MICARDIS®PLUS está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna [29].

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

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

En estudios preclínicos, no se han observado efectos del telmisartán ni de la hidroclorotiazida en la fertilidad de machos ni de hembras [18, 30, 31].

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos ocasionalmente pueden causar mareo, síncope o vértigo. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas. [5] En caso de experimentar estos eventos adversos, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia general de los eventos adversos de MICARDIS®PLUS que se informaron es similar a los eventos de telmisartán como monoterapia informados en estudios comparativos aleatorizados realizados en 1471 pacientes que recibieron telmisartán más hidroclorotiazida (835) o telmisartán como monoterapia (636). No se observó ninguna relación entre pauta posológica y efectos no deseados ni correlación con el sexo, la edad ni la raza de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan las reacciones adversas del uso de la combinación telmisartán/hidroclorotiazida o del uso de los componentes individuales (telmisartán o

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hidroclorotiazida) observadas en estudios clínicos u obtenidas de la experiencia post comercialización, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA, y términos preferentes del MedDRA.

Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (incluido desenlace fatal) ² [54]
	Bronquitis ¹
	Faringitis ¹
	Sinusitis ¹
	Infección del tracto respiratorio superior ²
	Infección del tracto urinario ²
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Cistitis ²
	Carcinoma basocelular ³ [26]
	Carcinoma de células escamosas de la piel ³ [26]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Carcinoma labial de células escamosas ³ [26]
	Anemia ²
	Trombocitopenia ^{2,3} [55]
	Púrpura trombocitopénica ³ [55]
	Eosinofilia ²
	Anemia aplásica ³
	Anemia hemolítica ³
	Mielosupresión ³
Trastornos del sistema inmunológico	Leucopenia ³
	Agranulocitosis ³
	Reacción anafiláctica ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipersensibilidad ²
	Hipocalemia ^{1,3}
	Hiponatremia ^{1,3}
	Hiperuricemia ^{1,3}
	Hipercalcemia ²
Hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ² [53]	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Apetito disminuido ³
	Hiperglucemia ³
	hipomagnesemia ³ [55]
	Hipercalcemia ³ [55]
	Alcalosis hipoclorémica ³ [55]
	Control inadecuado de la diabetes mellitus ³
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad ^{1,2}
	Depresión ^{1,2,3}
	Insomnio ^{1,2}
Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{1,3}
	Síncope (pérdida de conocimiento) ^{1,2}
	Parestesia ^{1,3}
	Trastorno del sueño ^{1,3}
	Cefalea ³ [46]
Trastornos oculares	Alteración visual ^{1,2,3}
	Visión borrosa ¹
	Glaucoma de ángulo cerrado ³ [18]
	Derrame coroideo ³ [5]
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo ^{1,2}
Trastornos cardíacos	Arritmia ^{1,3}
	Taquicardia ^{1,2}
	Bradicardia ²
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹
	Hipotensión ortostática ^{1,2,3}
	Vasculitis necrotizante ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ¹
	Dificultad respiratoria ^{1,3}
	Neumonitis ^{1,3}
	Edema pulmonar ^{1,3}
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{1,2,3}
	Boca seca ^{1,2}
	Flatulencia ^{1,2}
	Dolor abdominal ^{1,2}
	Estreñimiento ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2}
	Vómitos ^{1,2,3}
	Gastritis ¹
	Molestia abdominal ^{2,3}
	Pancreatitis ³
	Náuseas ³ [53]
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal/trastorno hepático ^{1,2,3}
	Ictericia ³
	Colestasis ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (incluso desenlace fatal) ^{1,2} [53]
	Eritema ^{1,2}
	Prurito ^{1,2}

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Erupción ^{1,2,3}
	Hiperhidrosis ^{1,2}
	Urticaria ^{1,2,3}
	Eczema ²
	Erupción medicamentosa ²
	Erupción cutánea tóxica ²
	Necrólisis epidérmica tóxica ³
	Síndrome tipo lupus ³
	Lupus eritematoso cutáneo ³
	Reacción de fotosensibilidad ³
	Eritema multiforme ³ [53]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda ^{1,2}
	Espasmos musculares (calambres en las piernas) ^{1,2,3}
	Mialgia ^{1,2}
	Artralgia ^{1,2}
	Dolor en una extremidad (dolor de pierna) ^{1,2}
	Dolor del tendón (síntomas tipo tendinitis) ²
	Lupus eritematoso sistémico ¹ basado en la experiencia post comercialización [46]
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida lesión renal aguda) ^{2,3}
	Glucosuria ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil ^{1,3}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico ^{1,2}
	Enfermedad de tipo gripal ^{1,2}
	Dolor ¹
	Astenia (debilidad) ^{2,3}
	Pirexia ³
Laboratorio	Acido úrico en sangre elevado ^{1,2}
	Creatinina en sangre elevada ^{1,2}
	Enzimas hepáticas aumentadas ^{1,2}
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada ^{1,2}
	Hemoglobina disminuida ²
	Lípidos elevados ³

1 Reacciones adversas de la CDF telmisartán + hidroclorotiazida

2 Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

3 Reacciones adversas hidroclorotiazida como monoterapia

§ La mayoría de los casos de función hepática anormal/ trastorno hepático causados por telmisartán, conocidos por la experiencia post comercialización, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables [46].

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Nuevas interacciones

Interacciones relacionadas con el telmisartán

Se han informado casos de toxicidad y de aumento reversible de la concentración sérica de litio durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

También se han informado casos con la administración conjunta de bloqueadores del receptor de la angiotensina II, incluido el telmisartán [42]. Además, la eliminación del litio por vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS®PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS®PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento concomitante.

El tratamiento con AINEs (es decir, ASA en dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados [43, 44]. Los compuestos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. Los pacientes que reciben AINEs y telmisartán deben ser correctamente hidratados y se les debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

Se ha informado disminución del efecto antihipertensivo de agentes como el telmisartán durante el uso combinado con AINEs por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas [42, 43].

La coadministración de AINEs puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes [43, 45, 46].

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no provocó interacciones clínicamente significativas con digoxina [32], warfarina [33, 34], hidroclorotiazida [35], glibenclamida [36], ibuprofeno [37], paracetamol [38], simvastatina [39] y amlodipina [40]. Se observó un aumento del 20% en la concentración plasmática mínima media de digoxina (39% en un solo caso); se aconseja monitorear el nivel plasmático de digoxina.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida [19, 41].

Interacciones relacionadas con la hidroclorotiazida (HCTZ) [5]

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El efecto antihipertensivo de la HCTZ puede verse potenciado por otros diuréticos, agentes antihipertensivos, guanetidina, metildopa, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, BRA, inhibidores de la recaptación de dopamina, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o por el consumo de alcohol.

Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensivo y diurético de la HCTZ. En pacientes que toman dosis altas de salicilatos, puede potenciarse el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. En pacientes que presentan hipovolemia durante el tratamiento con HCTZ, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una insuficiencia renal aguda.

La coadministración de tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) y alopurinol puede aumentar la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol. La coadministración de tiazidas y amantadina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la amantadina.

El riesgo de la aparición de hiperglucemia aumenta con la administración concomitante de HCTZ y bloqueadores de los receptores beta.

El efecto de la insulina o los antidiabéticos orales, los agentes reductores del ácido úrico, así como de la norepinefrina y la epinefrina, puede resultar atenuado con el uso concomitante de HCTZ. Por ende, puede ser necesario modificar la pauta posológica de la insulina o del antidiabético oral.

En el tratamiento concomitante con glicósidos cardíacos, debe recordarse que la sensibilidad miocárdica a los glicósidos cardíacos se verá incrementada por la hipocalcemia y/o hipomagnesemia que se presente durante el tratamiento con HCTZ, lo cual potencia los efectos y los efectos adversos de estos glicósidos cardíacos.

El uso concomitante de HCTZ y diuréticos caluréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos, anfotericina B, antiarrítmicos o laxantes puede provocar una mayor pérdida de potasio.

El uso concomitante de natriuréticos, diuréticos y antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos puede provocar una mayor pérdida de sodio.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede reducir la eliminación renal de agentes citotóxicos. Cabe esperar una mayor toxicidad sobre la médula ósea (especialmente granulocitopenia).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Esto se debe, probablemente, a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado estomacal. En cambio, los medicamentos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCTZ y litio hace que se potencien los efectos cardio y neurotóxicos del litio debido a su menor eliminación, debe controlarse el nivel de litio en los pacientes que reciben HCTZ y litio. En los pacientes con poliuria por la acción del litio, los diuréticos pueden tener un efecto antidiurético paradójico.

La HCTZ puede potenciar o prolongar el efecto de los relajantes musculares similares al curare. En los casos en que no es posible interrumpir el tratamiento con HCTZ antes del uso de relajantes musculares similares al curare, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con HCTZ.

El uso concomitante de colestiramina o colestipol reduce la absorción de HCTZ. Sin embargo, puede minimizarse la interacción mediante la dosificación escalonada de hidroclorotiazida y de resinas, de modo que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas.

El uso concomitante con vitamina D puede reducir la eliminación de calcio a través de la orina y potenciar el aumento de calcio en suero.

Durante la administración concomitante con sales de calcio, puede presentarse hipercalcemia debido al aumento de la recaptación tubular del calcio.

El uso concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones similares a las de la gota.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Durante el uso concomitante de metildopa, fueron poco frecuentes los informes de hemólisis causada por la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la norepinefrina.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrador de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipocalcemia (por ejemplo, otros diuréticos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



caliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados).

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS®PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Por el contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ejemplo, heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico. Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS®PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS®PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos digitálicos, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo torsades de pointes.

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

Posología Adultos

MICARDIS®PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS®PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- **MICARDIS®PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS®80 mg.**
- **MICARDIS®PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS®PLUS 80/12,5 mg o a**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.

Debe corregirse la disminución del sodio o del volumen plasmático antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS®PLUS. [5]

El máximo efecto antihipertensivo generalmente se alcanza con MICARDIS®PLUS a las 4 a 8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS®PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Tuvo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios [6].

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario modificar la dosis en pacientes geriátricos [7, 8].

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de MICARDIS®PLUS en los pacientes menores de 18 años. El uso de MICARDIS®PLUS en niños y adolescentes no está recomendado. [5]

Insuficiencia renal

MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 mL/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos del asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente [7, 9].

El telmisartán no se elimina por hemofiltración [10] y no es dializable [11].

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, MICARDIS® PLUS debe administrarse con precaución. La pauta posológica de telmisartán no debe

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



superar los 40 mg una vez al día. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática [7, 9].

Modo de administración

Los comprimidos de MICARDIS® PLUS se deben administrar por vía oral una vez al día; deben ingerirse enteros con líquido [12]. MICARDIS®PLUS puede tomarse con la comida o lejos de ella [12].

INSTRUCCIONES DE USO

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración [13-15].

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- Embarazo
- Lactancia
- Colestasis y obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave, coma hepático, precoma hepático
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) o creatinina sérica >1,8 mg/100 mL), anuria o glomerulonefritis aguda
- Hipocalcemia refractaria, hipercalcemia
- Hiponatremia resistente al tratamiento
- Hipovolemia
- Hiperuricemia/gota sintomática
- La combinación de Aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²).

El producto está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del compuesto (véase Advertencias y precauciones especiales).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo y, de corresponder, se debe administrar un tratamiento alternativo [16].

Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

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

Insuficiencia hepática

MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis [17]. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

MICARDIS®PLUS se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque leves alteraciones del equilibrio de fluidos y electrolitos puede precipitar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS®PLUS en pacientes con insuficiencia hepática [5].

Hipertensión renovascular

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

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MICARDIS®PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) (véase Contraindicaciones).

No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS®PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

El telmisartán no se elimina por hemofiltración [10] y no es dializable [11].

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descritos cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. No se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o del inhibidor directo de la renina aliskiren [18] a un bloqueador del receptor de la angiotensina II) y, por lo tanto, se debe limitar a casos individuales seleccionados, con monitoreo estrecho de la función renal [19] (véase Contraindicaciones).

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

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

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS®PLUS [20].

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con los pacientes que presentan estos trastornos [21].

Efectos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En los pacientes diabéticos, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se ha asociado un aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, no se observaron efectos, o se observaron efectos mínimos, con la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS®PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse gota franca.

Desequilibrio electrolítico

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

Si bien puede aparecer hipocalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Por el contrario, el antagonismo de los receptores (AT1) de la angiotensina II por el componente telmisartán de MICARDIS®PLUS puede producir hipercalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hipercalemia clínicamente significativa con la administración de MICARDIS®PLUS,

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



entre los factores de riesgo hay que mencionar la insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y la diabetes mellitus. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con MICARDIS®PLUS.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, como ser en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En los pacientes con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. A los pacientes con diabetes mellitus se les deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ejemplo, pruebas de esfuerzo, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS® [22, 23].

Cardiopatía isquémica

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

General

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en los pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en los pacientes con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con derrame coroideo y defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina [5, 24, 25].

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos basados en el Registro Nacional Danés de Cáncer (véase Reacciones Adversas). Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se deberá informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les deberá indicar que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se deberán indicar a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM [26].

Sodio:

Los comprimidos MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg y 80/25 mg contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente “no tienen sodio”.

Sorbitol:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los comprimidos de MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg y 80/25 mg contienen 338 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es fuente de fructosa. El uso de los comprimidos de MICARDIS® PLUS de 80/12,5 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI).

Lactosa:

Los comprimidos de MICARDIS® PLUS 80/12,5 mg contienen 112 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido. Los comprimidos de MICARDIS® PLUS 80/25 mg contienen 99 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Telmisartán

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

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

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

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Está demostrado que la exposición a los bloqueadores del receptor de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

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

Los niños cuyas madres han tomado bloqueadores del receptor de la angiotensina II deben ser controlados periódicamente por hipotensión [16].

Hidroclorotiazida

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ejemplo, ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento [27, 28].

Lactancia

MICARDIS®PLUS está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna [29].

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

En estudios preclínicos, no se han observado efectos del telmisartán ni de la hidroclorotiazida en la fertilidad de machos ni de hembras [18, 30, 31].

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos ocasionalmente pueden causar mareo, síncope o vértigo. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas. [5] En caso de experimentar estos eventos adversos, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir vehículos u operar maquinarias.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia general de los eventos adversos de MICARDIS®PLUS que se informaron es similar a los eventos de telmisartán como monoterapia informados en estudios comparativos aleatorizados realizados en 1471 pacientes que recibieron telmisartán más hidroclorotiazida (835) o telmisartán como monoterapia (636). No se observó ninguna relación entre pauta posológica y efectos no deseados ni correlación con el sexo, la edad ni la raza de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan las reacciones adversas del uso de la combinación telmisartán/hidroclorotiazida o del uso de los componentes individuales (telmisartán o hidroclorotiazida) observadas en estudios clínicos u obtenidas de la experiencia post comercialización, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA, y términos preferentes del MedDRA.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (incluido desenlace fatal) ² [54]
	Bronquitis ¹
	Faringitis ¹
	Sinusitis ¹
	Infección del tracto respiratorio superior ²
	Infección del tracto urinario ²
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Cistitis ²
	Carcinoma basocelular ³ [26]
	Carcinoma de células escamosas de la piel ³ [26]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Carcinoma labial de células escamosas ³ [26]
	Anemia ²
	Trombocitopenia ^{2,3} [55]
	Púrpura trombocitopénica ³ [55]
	Eosinofilia ²
	Anemia aplásica ³
	Anemia hemolítica ³
	Mielosupresión ³
Trastornos del sistema inmunológico	Leucopenia ³
	Agranulocitosis ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reacción anafiláctica ²
	Hipersensibilidad ²
	Hipocalemia ^{1,3}
	Hiponatremia ^{1,3}
	Hiperuricemia ^{1,3}
Hipercalemia ²	
Hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ² [53]	

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Apetito disminuido ³
	Hiperglucemia ³
	hipomagnesemia ³ [55]
	Hipercalcemia ³ [55]
	Alcalosis hipoclorémica ³ [55]
	Control inadecuado de la diabetes mellitus ³
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad ^{1,2}
	Depresión ^{1,2,3}
	Insomnio ^{1,2}
Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{1,3}
	Síncope (pérdida de conocimiento) ^{1,2}
	Parestesia ^{1,3}
	Trastorno del sueño ^{1,3}
	Cefalea ³ [46]
Trastornos oculares	Alteración visual ^{1,2,3}
	Visión borrosa ¹
	Glaucoma de ángulo cerrado ³ [18]
	Derrame coroideo ³ [5]
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo ^{1,2}
Trastornos cardíacos	Arritmia ^{1,3}
	Taquicardia ^{1,2}
	Bradicardia ²
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹
	Hipotensión ortostática ^{1,2,3}
	Vasculitis necrotizante ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ¹
	Dificultad respiratoria ^{1,3}
	Neumonitis ^{1,3}
	Edema pulmonar ^{1,3}
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{1,2,3}
	Boca seca ^{1,2}
	Flatulencia ^{1,2}
	Dolor abdominal ^{1,2}
	Estreñimiento ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2}
	Vómitos ^{1,2,3}
	Gastritis ¹
	Molestia abdominal ^{2,3}
	Pancreatitis ³
	Náuseas ³ [53]
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal/trastorno hepático ^{1,2,3}
	Ictericia ³
	Colestasis ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (incluso desenlace fatal) ^{1,2} [53]
	Eritema ^{1,2}
	Prurito ^{1,2}

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
	Erupción ^{1,2,3}
	Hiperhidrosis ^{1,2}
	Urticaria ^{1,2,3}
	Eczema ²
	Erupción medicamentosa ²
	Erupción cutánea tóxica ²
	Necrólisis epidérmica tóxica ³
	Síndrome tipo lupus ³
	Lupus eritematoso cutáneo ³
	Reacción de fotosensibilidad ³
	Eritema multiforme ³ [53]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda ^{1,2}
	Espasmos musculares (calambres en las piernas) ^{1,2,3}
	Mialgia ^{1,2}
	Artralgia ^{1,2}
	Dolor en una extremidad (dolor de pierna) ^{1,2}
	Dolor del tendón (síntomas tipo tendinitis) ²
	Lupus eritematoso sistémico ¹ basado en la experiencia post comercialización [46]
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida lesión renal aguda) ^{2,3}
	Glucosuria ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil ^{1,3}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico ^{1,2}
	Enfermedad de tipo gripal ^{1,2}
	Dolor ¹
	Astenia (debilidad) ^{2,3}
	Pirexia ³
Laboratorio	Acido úrico en sangre elevado ^{1,2}
	Creatinina en sangre elevada ^{1,2}
	Enzimas hepáticas aumentadas ^{1,2}
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada ^{1,2}
	Hemoglobina disminuida ²
	Lípidos elevados ³

1 Reacciones adversas de la CDF telmisartán + hidroclorotiazida

2 Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

3 Reacciones adversas hidroclorotiazida como monoterapia

§ La mayoría de los casos de función hepática anormal/ trastorno hepático causados por telmisartán, conocidos por la experiencia post comercialización, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables [46].

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas interacciones

Interacciones relacionadas con el telmisartán

Se han informado casos de toxicidad y de aumento reversible de la concentración sérica de litio durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

También se han informado casos con la administración conjunta de bloqueadores del receptor de la angiotensina II, incluido el telmisartán [42]. Además, la eliminación del litio por vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS®PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS®PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento concomitante.

El tratamiento con AINEs (es decir, ASA en dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX- 2 y AINEs no selectivos) puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados [43, 44]. Los compuestos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. Los pacientes que reciben AINEs y telmisartán deben ser correctamente hidratados y se les debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

Se ha informado disminución del efecto antihipertensivo de agentes como el telmisartán durante el uso combinado con AINEs por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas [42, 43].

La coadministración de AINEs puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes [43, 45, 46].

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no provocó interacciones clínicamente significativas con digoxina [32], warfarina [33, 34], hidroclorotiazida [35], glibenclamida [36], ibuprofeno [37], paracetamol [38], simvastatina [39] y amlodipina [40]. Se observó un aumento del 20% en la concentración plasmática mínima media de digoxina (39% en un solo caso); se aconseja monitorear el nivel plasmático de digoxina.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida [19, 41].

Interacciones relacionadas con la hidroclorotiazida (HCTZ) [5]

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El efecto antihipertensivo de la HCTZ puede verse potenciado por otros diuréticos, agentes antihipertensivos, guanetidina, metildopa, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, BRA, inhibidores de la recaptación de dopamina, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o por el consumo de alcohol.

Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensivo y diurético de la HCTZ. En pacientes que toman dosis altas de salicilatos, puede potenciarse el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. En pacientes que presentan hipovolemia durante el tratamiento con HCTZ, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una insuficiencia renal aguda.

La coadministración de tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) y alopurinol puede aumentar la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol. La coadministración de tiazidas y amantadina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la amantadina.

El riesgo de la aparición de hiperglucemia aumenta con la administración concomitante de HCTZ y bloqueadores de los receptores beta. El efecto de la insulina o los antidiabéticos orales, los agentes reductores del ácido úrico, así como de la norepinefrina y la epinefrina, puede resultar atenuado con el uso concomitante de HCTZ. Por ende, puede ser necesario modificar la pauta posológica de la insulina o del antidiabético oral.

En el tratamiento concomitante con glicósidos cardíacos, debe recordarse que la sensibilidad miocárdica a los glicósidos cardíacos se verá incrementada por la hipocalcemia y/o hipomagnesemia que se presente durante el tratamiento con HCTZ, lo cual potencia los efectos y los efectos adversos de estos glicósidos cardíacos.

El uso concomitante de HCTZ y diuréticos caluréticos (por ejemplo, furosemida), glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos, anfotericina B, antiarrítmicos o laxantes puede provocar una mayor pérdida de potasio.

El uso concomitante de natriuréticos, diuréticos y antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos puede provocar una mayor pérdida de sodio.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede reducir la eliminación renal de agentes citotóxicos. Cabe esperar una mayor toxicidad sobre la médula ósea (especialmente granulocitopenia).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Esto se debe, probablemente, a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado estomacal. En cambio, los medicamentos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCTZ y litio hace que se potencien los efectos cardio y neurotóxicos del litio debido a su menor eliminación, debe controlarse el nivel de litio en los pacientes que reciben HCTZ y litio. En los pacientes con poliuria por la acción del litio, los diuréticos pueden tener un efecto antidiurético paradójico.

La HCTZ puede potenciar o prolongar el efecto de los relajantes musculares similares al curare. En los casos en que no es posible interrumpir el tratamiento con HCTZ antes del uso de relajantes musculares similares al curare, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con HCTZ.

El uso concomitante de colestiramina o colestipol reduce la absorción de HCTZ. Sin embargo, puede minimizarse la interacción mediante la dosificación escalonada de hidroclorotiazida y de resinas, de modo que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas.

El uso concomitante con vitamina D puede reducir la eliminación de calcio a través de la orina y potenciar el aumento de calcio en suero.

Durante la administración concomitante con sales de calcio, puede presentarse hipercalcemia debido al aumento de la recaptación tubular del calcio.

El uso concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones similares a las de la gota.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Durante el uso concomitante de metildopa, fueron poco frecuentes los informes de hemólisis causada por la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la norepinefrina.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrador de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipocalcemia (por ejemplo, otros

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



diuréticos caliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados). Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS®PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Por el contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ejemplo, heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS®PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS®PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos digitálicos, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo torsades de pointes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión No. 2022MAR04_V14 y la información para prescribir versión No. V_14 del 04 de marzo de 2022 allegados mediante radicado inicial.

3.1.9.10 COTELLIC® (COBIMETINIB) 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20119351
Radicado : 20221119436
Fecha : 16/06/2022
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta color blanco contiene cobimetinib hemifumarato 22,20 mg equivalentes a cobimetinib 20,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el uso en combinación con zelnoraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación braf v600

Contraindicaciones:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con falla renal severa y falla hepática, deterioro cardíaco, mujeres lactantes, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones generales:

Consúltase la información de prescripción o ficha técnica completa de zelboraf, que se utiliza en combinación con cotellic.

Retinopatía serosa

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la mek, incluido cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ?1. La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (fevi) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses). Deberá determinarse la fevi antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la fevi respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la fevi inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (lin) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con cotellic durante los ensayos clínicos. Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Fotosensibilidad cuando se administra en combinación con vemurafenib, hepatotoxicidad severa (grado 3), alteración en la fertilidad femenina, teratogenicidad y toxicidad embrionaria

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS 8.0 Abr 2022 allegado mediante radicado No. 20221119436
- Información para prescribir versión CDS 8.0 Abr 2022 allegado mediante radicado No. 20221119436

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Indicaciones generales

El tratamiento con Cotellic sólo debe ser instaurado y supervisado por profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Consúltese la ficha técnica completa de zelboraf, que se usa en combinación con Cotellic.

Antes de tratar a los pacientes con Cotellic en combinación con Zelboraf se tiene que confirmar, mediante una prueba validada, que presentan un melanoma con la mutación BRAF V600.

Dosis habitual

La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (3 tabletas de 20 mg) 1 vez al día (1 v/d).

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de 3 tabletas de 20 mg (60 mg), que deben tomarse 1 v/d durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación, se suspende el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de 3 tabletas de 20 mg (60 mg) puede tomarse con o sin alimentos (v. 3.2.1 Absorción). Las tabletas de Cotellic deben ingerirse enteros con agua.

Duración del tratamiento

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con Cotellic debe proseguir hasta que el paciente ya no se beneficie de él o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Cotellic, puede tomarse hasta 12 horas antes de la siguiente para mantener el régimen de administración 1 v/d.

Vómitos

En caso de vómitos después de la administración de Cotellic, el paciente no debe tomar otra dosis de Cotellic ese día; el tratamiento proseguirá el día siguiente, según lo prescrito.

Modificación de la dosis

Indicaciones generales

La modificación de la dosis de Cotellic debe basarse en la evaluación clínica de la seguridad y la tolerabilidad en cada paciente que realice el médico.

Si se omiten dosis debido a reacciones adversas, no se deben recuperar las dosis que no se hayan administrado. Una vez reducida la dosis, no debe incrementarse después en ningún momento.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de cada fármaco debe basarse en la evaluación clínica.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Recomendaciones para modificar la dosis de Cotellic

Grado (CTC-AE)*	Posología recomendada de Cotellic
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	No se debe reducir la dosis.
Grado 2 intolerable o grado 3 y 4	
1. ^a aparición	Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , y reiniciarlo con una dosis de 40 mg 1 v/d.
2. ^a aparición	Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , y reiniciarlo con una dosis de 20 mg 1 v/d.
3. ^a aparición	Se planteará la retirada permanente.

*La intensidad de los eventos adversos clínicos se ha determinado según la versión 4.0 de los criterios terminológicos comunes del National Cancer Institute referentes a los acontecimientos adversos (CTC-AE).

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hemorragia

Eventos de grado 4 o hemorragia cerebral (todos los grados):

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Se retirará permanente en caso de eventos hemorrágicos atribuidos a Cotellic.

Eventos de grado 3:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. No hay datos sobre la eficacia de la modificación de la dosis de Cotellic en caso de eventos hemorrágicos. Cuando se plantee la reanudación del tratamiento con Cotellic se hará conforme al juicio clínico. La administración de Zelboraf puede continuar cuando se interrumpa el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Disfunción del ventrículo izquierdo

La retirada permanente del tratamiento con Cotellic debe considerarse si los síntomas cardíacos se atribuyen a Cotellic y no mejoran después de interrumpir temporalmente su administración.

Tabla 2 Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic en pacientes con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) respecto a los valores iniciales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Paciente	Valor de la FEVI	Modificación de la dosis de Cotellic recomendada	Valor de la FEVI después de la interrupción del tratamiento	Dosis diaria de Cotellic recomendada
Asintomático	≥50 % (o 40-49 % y disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial)	Proseguir con la dosis actual	No procede	No procede
	<40 % (o 40-49 % y disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Interrumpir el tratamiento durante 2 semanas	Disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: retirada permanente
<40 % (o disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Retirada permanente			
Sintomático	No procede	Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas	Asintomático y con una disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: retirada permanente
			Asintomático y <40 % (o disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Retirada permanente
Sintomático, independientemente de la FEVI	Retirada permanente			

El tratamiento con Zelboraf puede mantenerse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Rabdomiólisis y elevaciones de la creatina-cinasa (CPK)

Rabdomiólisis o elevaciones sintomáticas de la CPK:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si la gravedad mejora al menos un grado en un plazo de 4 semanas, se reanuda el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración de Zelboraf puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Si en un plazo de 4 semanas no mejoran la rabdomiólisis o las elevaciones sintomáticas de la CPK, se debe retirar permanentemente el tratamiento con Cotellic.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Elevaciones asintomáticas de la CPK:

Grado ≤ 3 : No es necesario modificar la dosis de Cotellic o interrumpir su administración en caso de elevaciones asintomáticas de la creatina-cinasa (CPK) de grado ≤ 3 (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas).

Grado 4: Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si en un plazo de 4 semanas hay una mejoría hasta un grado ≤ 3 , se reanuda el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración de Zelboraf puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico). Si las elevaciones de la CPK no mejoran hasta llegar a un grado ≤ 3 en un plazo de 4 semanas después de interrumpir la administración de Cotellic, se retirará permanentemente el tratamiento con Cotellic.

Recomendaciones para la modificación de la dosis de Cotellic cuando se usa con Zelboraf

Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática

Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado ≤ 2 : se debe mantener el tratamiento con Cotellic y Zelboraf con la dosis prescrita.

Grado 3: Se debe continuar el tratamiento con la dosis prescrita de Cotellic. La dosis de Zelboraf puede reducirse según resulte apropiado desde el punto de vista clínico. Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf.

Grado 4: Se interrumpirá el tratamiento con Cotellic y con Zelboraf. Si las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, se debe reanudar la administración de Cotellic en una dosis reducida en 20 mg y la administración de Zelboraf en una dosis que sea clínicamente apropiada (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Si las alteraciones de las pruebas de la función hepática no se resuelven hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, o si reaparecen las alteraciones de grado 4 en las pruebas de la función hepática, se debe retirar el tratamiento con Cotellic y el tratamiento con Zelboraf.

Fotosensibilidad

Fotosensibilidad de grado ≤ 2 tolerable: Administración de tratamiento sintomático.

Fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o de grado ≥ 3 : Se debe interrumpir la administración de Cotellic y de Zelboraf hasta que el evento alcance un grado ≤ 1 .

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



El tratamiento puede reanudarse sin cambiar la dosis de Cotellic. La dosis de Zelboraf debe reducirse (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Exantema

Los episodios de exantema pueden producirse tanto con Cotellic como con Zelboraf. La administración de Cotellic o de Zelboraf puede interrumpirse, o se puede reducir la dosis de alguno de ellos o de ambos según esté indicado desde el punto de vista clínico. Además, en el caso de:

Exantema de grado ≤ 2 (tolerable): Administración de tratamiento sintomático;

Exantema de grado 2 intolerable o de grado ≥ 3 :

Exantema acneiforme: Se deben seguir las recomendaciones generales para modificar la dosis de Cotellic (tabla 1). La administración de Zelboraf puede proseguirse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Exantema no acneiforme o maculopapuloso: La administración de Cotellic puede proseguir sin modificación alguna (si está indicado desde el punto de vista clínico).

La dosis de Zelboraf debe interrumpirse o reducirse temporalmente (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Cotellic en niños y adolescentes (<18 años). No se ha determinado la eficacia de Cotellic en esta población. El perfil de seguridad de Cotellic en pacientes pediátricos (n = 55) concordó con el de la población adulta (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Cotellic en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

Según los datos del análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pueden producirse alteraciones en los resultados de los análisis de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con Zelboraf (v. 2.4 Advertencias y precauciones, Advertencias y precauciones generales).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones generales

Consúltese también la ficha técnica completa de Zelboraf, que se usa en combinación con Cotellic.

Hemorragia

Con Cotellic pueden producirse hemorragias, incluidas hemorragias importantes, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona o un órgano vital (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se debe actuar con precaución en los pacientes que tengan factores de riesgo de hemorragia adicionales, como las metástasis encefálicas, y en los pacientes que usen concomitantemente medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (incluido el tratamiento antiplaquetario o anticoagulante).

Consúltense en el apartado 2.2 las recomendaciones sobre el manejo de las hemorragias (v. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Hemorragia).

Retinopatía serosa

Se han observado casos de retinopatía serosa (acumulación de líquido en las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). La mayoría de los eventos se notificaron como coriorretinopatía o desprendimiento de retina.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo: 0-9 meses). Tras interrumpir la administración o reducir la dosis, la mayoría de los eventos observados en ensayos clínicos se resolvieron o mejoraron hasta alcanzar un grado 1 asintomático.

En los pacientes que notifiquen nuevos trastornos visuales o el empeoramiento de trastornos visuales ya presentes, se recomienda una exploración oftalmológica. Si se diagnostica una retinopatía serosa, se debe suspender el tratamiento con Cotellic hasta que los síntomas mejoren y alcancen un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede tratarse

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis: tabla 1).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han referido casos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) respecto a los valores iniciales en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de estos eventos fue de 4 meses (intervalo: 1-13 meses).

La FEVI debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento, para determinar los valores iniciales, posteriormente tras el primer mes de tratamiento, y al menos cada 3 meses, o según esté indicado desde el punto de vista clínico, hasta la suspensión del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a los valores iniciales puede tratarse interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Disfunción del ventrículo izquierdo).

Todos los pacientes que reinicien el tratamiento con una reducción de la dosis de Cotellic deben someterse a determinaciones de la FEVI al cabo de aproximadamente 2, 4, 10 y 16 semanas, y posteriormente según esté indicado desde el punto de vista clínico.

No se ha estudiado a pacientes cuya FEVI inicial estuviera por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro o con una FEVI inferior al 50 %.

Alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática

Pueden producirse alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con Zelboraf como monoterapia (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Se han observado alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática — específicamente un aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), la aspartato-aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina (ALP)— en pacientes tratados con Cotellic más Zelboraf (v. 2.6.1.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas).

Se deben controlar las alteraciones de la función hepática mediante análisis realizados antes de iniciar la biterapia y mensualmente durante la misma, o con mayor frecuencia si está indicado desde el punto de vista clínico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 3 se tratarán interrumpiendo el tratamiento o reduciendo la dosis de Zelboraf. Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 4 se tratarán interrumpiendo la administración, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento con Cotellic y Zelboraf (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática).

Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización).

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic si se diagnostica una rabdomiólisis, y se deben vigilar las concentraciones de CPK y otros síntomas hasta su resolución. Dependiendo de la gravedad de la rabdomiólisis, puede ser necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)).

También se han registrado elevaciones de la CPK de grado 3 y 4, incluidas elevaciones asintomáticas respecto al inicio del tratamiento, en pacientes que recibieron Cotellic con Zelboraf en ensayos clínicos (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas). La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de elevación de la CPK de grado 3 o 4 fue de 16 días (intervalo: 11 días a 10 meses); la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución completa fue de 16 días (intervalo: 2 días a 15 meses).

Las concentraciones séricas de CPK y creatinina deben medirse antes de iniciar el tratamiento, para determinar los valores iniciales de referencia, y luego deben controlarse mensualmente durante el tratamiento, o según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si la CPK sérica está elevada, se deben buscar signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas. Dependiendo de la gravedad de los síntomas o la elevación de la CPK, puede ser necesario interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)).

Fotosensibilidad cuando se administra en combinación con vemurafenib, Hepatotoxicidad severa (Grado 3), Alteración en la fertilidad femenina, Teratogenicidad y toxicidad embrionaria.

Efectos de otros medicamentos en el cobimetinib

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible de CYP3A, la administración concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A puede alterar la concentración de cobimetinib. No se recomienda la administración concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Los inhibidores e inductores moderados de CYP3A deben usarse con precaución si se administran junto con el cobimetinib (v. 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Abuso y dependencia del fármaco
No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Cotellic puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el tratamiento con Cotellic se pueden dar casos de coriorretinopatía, visión borrosa o desprendimiento de retina (v. 2.6 Reacciones adversas).

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se estima que un total de 376 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con la mutación BRAF V600 han recibido Cotellic en combinación con Zelboraf en el programa de desarrollo clínico de Cotellic en conjunto.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en el estudio GO28141 en 247 pacientes con melanoma avanzado con la mutación BRAF V600.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,6 meses en el grupo de Cotellic más Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo del placebo más Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf también se ha evaluado en el estudio NO25395 en 129 pacientes con melanoma avanzado con la mutación BRAF V600. El perfil de seguridad en dicho ensayo clínico fue similar al observado en el estudio GO28141.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tablas 3 y 4) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas con una incidencia ≥ 5 % superior (considerando todos los grados) o con una incidencia ≥ 2 % superior (considerando los grados 3-4) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas con una incidencia < 5 % superior (considerando todos los grados) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3

Resumen de las reacciones adversas con una incidencia ≥ 5 % superior (todos los grados) o una incidencia ≥ 2 % superior (grados 3 y 4) en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia del estudio GO28141

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia ^a (Todos los grados)
	Cotellic + Zelboraf (n = 247)		Placebo + Zelboraf (n = 246)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13	2	8	2	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	13	<1	<1	-	Muy frecuente
Visión borrosa	10	-	2	-	Muy frecuente
Desprendimiento de retina	9	2	<1	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	60	6	31	1	Muy frecuente
Náuseas	41	1	25	1	Muy frecuente
Vómitos	24	1	13	1	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia	28	2	23	-	Muy frecuente
Escalofríos	10	-	5	-	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Fración de eyección reducida	9	2	4	1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	Frecuente
Hiponatremia	5	2	1	<1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad ^b	47	4	35	-	Muy frecuente
Exantema maculopapuloso	15	7	15	5	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	14	2	9	1	Muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión arterial	15	4	8	3	Muy frecuente

a Basada en los eventos adversos de todos los grados registrados en el estudio GO28141.

b La cifra global incluye notificaciones de casos de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 4.

Resumen de las reacciones adversas (de todos los grados) que se registraron con una incidencia <5 % superior en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia en el estudio GO28141

Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141		Categoría de frecuencia: grupo de Cotellic + Zelboraf (todos los grados)
	Grupo de Cotellic más Zelboraf (todos los grados)	Grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados)	
Trastornos oculares Deficiencia visual ¹	3 %	-	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico	15,3 %	11,4 %	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiperglucemia Hipofosfatemia	3 % 4 %	1 % 1 %	Frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Neumonitis	1 %	<1 %	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Exantema Prurito Piel seca	40 % 20,6 % 14,9 %	38 % 19,2% 16,7%	Muy frecuente
Trastornos vasculares Hemorragia cerebral Hemorragia digestiva Hemorragia del aparato reproductor Hematuria	1 % 4 % 2 % 3 %	- 1 % <1 % 1 %	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente

¹: V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales, Retinopatía serosa y 2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hemorragia

Los eventos hemorrágicos se han registrado con mayor frecuencia en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo del placebo más Zelboraf (todos los tipos y grados: 13 % frente al 7 %). En la tabla 4 se presentan las frecuencias mayores observadas en el grupo de Cotellic más Zelboraf.

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2 y no fueron graves (12 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Zelboraf y 7 % de los pacientes del grupo de placebo más Zelboraf). Se observó que la mayoría de los eventos se resolvían o estaban en proceso de resolverse sin cambiar la dosis de Cotellic.

Se registraron eventos de grado 3-4 en el 1 % de los pacientes de cada grupo (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Fotosensibilidad

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 4 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Zelboraf, frente al 0 % en el grupo de placebo más Zelboraf.

No se apreció ninguna tendencia en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de grado ≥ 3 . Los eventos de fotosensibilidad de grado ≥ 3 en el grupo de Cotellic más Zelboraf se trataron con una medicación tópica de uso habitual e interrumpiendo la administración tanto de Cotellic como de Zelboraf (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Fotosensibilidad).

No se observó ningún indicio de fototoxicidad cuando el cobimetinib se utilizó como monoterapia.

Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis

El carcinoma cutáneo de células escamosas se ha dado con una frecuencia inferior en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 3 % frente al 13 %). La frecuencia del queratoacantoma ha sido inferior en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 2 % frente al 9 %). La hiperqueratosis se registró con menor frecuencia en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 11 % frente al 30 %).

Fatiga, elevación de las transaminasas, artralgia, mialgia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Alteraciones analíticas

Tabla 5

Alteraciones en las pruebas de la función hepática y otras alteraciones analíticas observadas en el estudio de fase III GO28141

Prueba*	Cotellic + Zelboraf (n = 247) (%)		Placebo + Zelboraf (n = 246) (%)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Pruebas de la función hepática				
ALP elevada	69	7	55	3
ALT elevada	67	11	54	5
AST elevada	71	7	43	2
GGT elevada	62	20	59	17
Bilirubinemia elevada	33	2	43	1
Otras alteraciones analíticas				
CPK en sangre elevada	70	12	14	<1

* Según los datos analíticos notificados.

ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; CPK: creatinacinas; GGT: γ -glutamyl-transferasa.

Experiencia poscomercialización

En la experiencia posterior a la autorización de comercialización de Cotellic se han identificado las siguientes reacciones adversas (tabla 6). Las reacciones adversas se presentan por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Rabdomiólisis	Desconocida

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Indicaciones generales

El tratamiento con Cotellic sólo debe ser instaurado y supervisado por profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Consúltese la ficha técnica completa de zelboraf, que se usa en combinación con Cotellic.

Antes de tratar a los pacientes con Cotellic en combinación con Zelboraf se tiene que confirmar, mediante una prueba validada, que presentan un melanoma con la mutación BRAF V600.

Dosis habitual

La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (3 tabletas de 20 mg) 1 vez al día (1 v/d).

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de 3 tabletas de 20 mg (60 mg), que deben tomarse 1 v/d durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación, se suspende el tratamiento con Cotellic durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de 3 tabletas de 20 mg (60 mg) puede tomarse con o sin alimentos (v. 3.2.1 Absorción). Las tabletas de Cotellic deben ingerirse enteros con agua.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Cotellic debe proseguir hasta que el paciente ya no se beneficie de él o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Dosis diferidas u omitidas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si se omite una dosis prevista de Cotellic, puede tomarse hasta 12 horas antes de la siguiente para mantener el régimen de administración 1 v/d.

Vómitos

En caso de vómitos después de la administración de Cotellic, el paciente no debe tomar otra dosis de Cotellic ese día; el tratamiento proseguirá el día siguiente, según lo prescrito.

Modificación de la dosis

Indicaciones generales

La modificación de la dosis de Cotellic debe basarse en la evaluación clínica de la seguridad y la tolerabilidad en cada paciente que realice el médico.

Si se omiten dosis debido a reacciones adversas, no se deben recuperar las dosis que no se hayan administrado. Una vez reducida la dosis, no debe incrementarse después en ningún momento.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de cada fármaco debe basarse en la evaluación clínica.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Cotellic.

Tabla 1 Recomendaciones para modificar la dosis de Cotellic

Grado (CTC-AE)*	Posología recomendada de Cotellic
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	No se debe reducir la dosis.
Grado 2 intolerable o grado 3 y 4	
1.ª aparición	Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , y reiniciarlo con una dosis de 40 mg 1 v/d.
2.ª aparición	Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un grado ≤ 1 , y reiniciarlo con una dosis de 20 mg 1 v/d.
3.ª aparición	Se planteará la retirada permanente.

*La intensidad de los eventos adversos clínicos se ha determinado según la versión 4.0 de los criterios terminológicos comunes del National Cancer Institute referentes a los acontecimientos adversos (CTC-AE).

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA)

Hemorragia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Eventos de grado 4 o hemorragia cerebral (todos los grados):

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Se retirará permanente en caso de eventos hemorrágicos atribuidos a Cotellic.

Eventos de grado 3:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. No hay datos sobre la eficacia de la modificación de la dosis de Cotellic en caso de eventos hemorrágicos. Cuando se plantee la reanudación del tratamiento con Cotellic se hará conforme al juicio clínico. La administración de Zelboraf puede continuar cuando se interrumpa el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Disfunción del ventrículo izquierdo

La retirada permanente del tratamiento con Cotellic debe considerarse si los síntomas cardíacos se atribuyen a Cotellic y no mejoran después de interrumpir temporalmente su administración.

Tabla 2 Recomendaciones sobre la modificación de la dosis de Cotellic en pacientes con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) respecto a los valores iniciales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Paciente	Valor de la FEVI	Modificación de la dosis de Cotellic recomendada	Valor de la FEVI después de la interrupción del tratamiento	Dosis diaria de Cotellic recomendada
Asintomático	≥50 % (o 40-49 % y disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial)	Proseguir con la dosis actual	No procede	No procede
	<40 % (o 40-49 % y disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Interrumpir el tratamiento durante 2 semanas	Disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: retirada permanente
<40 % (o disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Retirada permanente			
Sintomático	No procede	Interrumpir el tratamiento durante 4 semanas	Asintomático y con una disminución absoluta <10 % respecto al valor inicial	1.ª aparición: 40 mg
				2.ª aparición: 20 mg
				3.ª aparición: retirada permanente
			Asintomático y <40 % (o disminución absoluta ≥10 % respecto al valor inicial)	Retirada permanente
Sintomático, independientemente de la FEVI	Retirada permanente			

El tratamiento con Zelboraf puede mantenerse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Rabdomiólisis y elevaciones de la creatina-cinasa (CPK)

Rabdomiólisis o elevaciones sintomáticas de la CPK:

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si la gravedad mejora al menos un grado en un plazo de 4 semanas, se reanuda el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración de Zelboraf puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Si en un plazo de 4 semanas no mejoran la rabdomiólisis o las elevaciones sintomáticas de la CPK, se debe retirar permanentemente el tratamiento con Cotellic.
Elevaciones asintomáticas de la CPK:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Grado ≤ 3 : No es necesario modificar la dosis de Cotellic o interrumpir su administración en caso de elevaciones asintomáticas de la creatina-cinasa (CPK) de grado ≤ 3 (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas).

Grado 4: Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic. Si en un plazo de 4 semanas hay una mejoría hasta un grado ≤ 3 , se reanudará el tratamiento con Cotellic con una dosis reducida en 20 mg, si estuviera indicado desde el punto de vista clínico. La administración de Zelboraf puede proseguir cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico). Si las elevaciones de la CPK no mejoran hasta llegar a un grado ≤ 3 en un plazo de 4 semanas después de interrumpir la administración de Cotellic, se retirará permanentemente el tratamiento con Cotellic.

Recomendaciones para la modificación de la dosis de Cotellic cuando se usa con Zelboraf

Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática

Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado ≤ 2 : se debe mantener el tratamiento con Cotellic y Zelboraf con la dosis prescrita.

Grado 3: Se debe continuar el tratamiento con la dosis prescrita de Cotellic. La dosis de Zelboraf puede reducirse según resulte apropiado desde el punto de vista clínico. Consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf.

Grado 4: Se interrumpirá el tratamiento con Cotellic y con Zelboraf. Si las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, se debe reanudar la administración de Cotellic en una dosis reducida en 20 mg y la administración de Zelboraf en una dosis que sea clínicamente apropiada (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Si las alteraciones de las pruebas de la función hepática no se resuelven hasta alcanzar un grado ≤ 1 en un plazo de 4 semanas, o si reaparecen las alteraciones de grado 4 en las pruebas de la función hepática, se debe retirar el tratamiento con Cotellic y el tratamiento con Zelboraf.

Fotosensibilidad

Fotosensibilidad de grado ≤ 2 tolerable: Administración de tratamiento sintomático.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o de grado ≥ 3 : Se debe interrumpir la administración de Cotellic y de Zelboraf hasta que el evento alcance un grado ≤ 1 . El tratamiento puede reanudarse sin cambiar la dosis de Cotellic. La dosis de Zelboraf debe reducirse (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Exantema

Los episodios de exantema pueden producirse tanto con Cotellic como con Zelboraf. La administración de Cotellic o de Zelboraf puede interrumpirse, o se puede reducir la dosis de alguno de ellos o de ambos según esté indicado desde el punto de vista clínico. Además, en el caso de:

Exantema de grado ≤ 2 (tolerable): Administración de tratamiento sintomático;

Exantema de grado 2 intolerable o de grado ≥ 3 :

Exantema acneiforme: Se deben seguir las recomendaciones generales para modificar la dosis de Cotellic (tabla 1). La administración de Zelboraf puede proseguirse cuando se modifique el tratamiento con Cotellic (si está indicado desde el punto de vista clínico).

Exantema no acneiforme o maculopapuloso: La administración de Cotellic puede proseguir sin modificación alguna (si está indicado desde el punto de vista clínico). La dosis de Zelboraf debe interrumpirse o reducirse temporalmente (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Cotellic en niños y adolescentes (<18 años). No se ha determinado la eficacia de Cotellic en esta población. El perfil de seguridad de Cotellic en pacientes pediátricos (n = 55) concordó con el de la población adulta (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Cotellic en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

Según los datos del análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Cotellic en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Pueden producirse alteraciones en los resultados de los análisis de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con Zelboraf (v. 2.4 Advertencias y precauciones, Advertencias y precauciones generales).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones generales

Consúltese también la ficha técnica completa de Zelboraf, que se usa en combinación con Cotellic.

Hemorragia

Con Cotellic pueden producirse hemorragias, incluidas hemorragias importantes, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona o un órgano vital (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se debe actuar con precaución en los pacientes que tengan factores de riesgo de hemorragia adicionales, como las metástasis encefálicas, y en los pacientes que usen concomitantemente medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (incluido el tratamiento antiplaquetario o anticoagulante).

Consúltense en el apartado 2.2 las recomendaciones sobre el manejo de las hemorragias (v. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Hemorragia).

Retinopatía serosa

Se han observado casos de retinopatía serosa (acumulación de líquido en las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). La mayoría de los eventos se notificaron como coriorretinopatía o desprendimiento de retina.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo: 0-9 meses). Tras interrumpir la administración o reducir la dosis, la mayoría de los eventos observados en ensayos clínicos se resolvieron o mejoraron hasta alcanzar un grado 1 asintomático.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los pacientes que notifiquen nuevos trastornos visuales o el empeoramiento de trastornos visuales ya presentes, se recomienda una exploración oftalmológica. Si se diagnostica una retinopatía serosa, se debe suspender el tratamiento con Cotellic hasta que los síntomas mejoren y alcancen un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede tratarse interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis: tabla 1).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han referido casos de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) respecto a los valores iniciales en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de estos eventos fue de 4 meses (intervalo: 1-13 meses).

La FEVI debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento, para determinar los valores iniciales, posteriormente tras el primer mes de tratamiento, y al menos cada 3 meses, o según esté indicado desde el punto de vista clínico, hasta la suspensión del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a los valores iniciales puede tratarse interrumpiendo el tratamiento, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Disfunción del ventrículo izquierdo).

Todos los pacientes que reinicien el tratamiento con una reducción de la dosis de Cotellic deben someterse a determinaciones de la FEVI al cabo de aproximadamente 2, 4, 10 y 16 semanas, y posteriormente según esté indicado desde el punto de vista clínico.

No se ha estudiado a pacientes cuya FEVI inicial estuviera por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro o con una FEVI inferior al 50 %.

Alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática

Pueden producirse alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática cuando se utiliza Cotellic en combinación con Zelboraf como monoterapia (consúltese la ficha técnica completa de Zelboraf).

Se han observado alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática —específicamente un aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), la aspartato-aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina (ALP)— en pacientes

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratados con Cotellic más Zelboraf (v. 2.6.1.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas).

Se deben controlar las alteraciones de la función hepática mediante análisis realizados antes de iniciar la biterapia y mensualmente durante la misma, o con mayor frecuencia si está indicado desde el punto de vista clínico.

Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 3 se tratarán interrumpiendo el tratamiento o reduciendo la dosis de Zelboraf. Las alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática de grado 4 se tratarán interrumpiendo la administración, reduciendo la dosis o retirando definitivamente el tratamiento con Cotellic y Zelboraf (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas (RA), Alteraciones de los resultados de las pruebas de la función hepática).

Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con Cotellic (v. 2.6 Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización).

Se debe interrumpir el tratamiento con Cotellic si se diagnostica una rabdomiólisis, y se deben vigilar las concentraciones de CPK y otros síntomas hasta su resolución. Dependiendo de la gravedad de la rabdomiólisis, puede ser necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rabdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK)).

También se han registrado elevaciones de la CPK de grado 3 y 4, incluidas elevaciones asintomáticas respecto al inicio del tratamiento, en pacientes que recibieron Cotellic con Zelboraf en ensayos clínicos (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Alteraciones analíticas). La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de elevación de la CPK de grado 3 o 4 fue de 16 días (intervalo: 11 días a 10 meses); la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución completa fue de 16 días (intervalo: 2 días a 15 meses).

Las concentraciones séricas de CPK y creatinina deben medirse antes de iniciar el tratamiento, para determinar los valores iniciales de referencia, y luego deben controlarse mensualmente durante el tratamiento, o según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si la CPK sérica está elevada, se deben buscar signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas. Dependiendo de la gravedad de los síntomas o la elevación de la CPK, puede ser necesario interrumpir el tratamiento,

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



reducir la dosis o retirar el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Rbdomiólisis y elevación de la creatina-cinasa (CPK).

Fotosensibilidad cuando se administra en combinación con vemurafenib, Hepatotoxicidad severa (Grado 3), Alteración en la fertilidad femenina, Teratogenicidad y toxicidad embrionaria.

Efectos de otros medicamentos en el cobimetinib

Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible de CYP3A, la administración concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A puede alterar la concentración de cobimetinib. No se recomienda la administración concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Los inhibidores e inductores moderados de CYP3A deben usarse con precaución si se administran junto con el cobimetinib (v. 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Abuso y dependencia del fármaco
No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Cotellic puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el tratamiento con Cotellic se pueden dar casos de coriorretinopatía, visión borrosa o desprendimiento de retina (v. 2.6 Reacciones adversas).

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se estima que un total de 376 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600 han recibido Cotellic en combinación con Zelboraf en el programa de desarrollo clínico de Cotellic en conjunto.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en el estudio GO28141 en 247 pacientes con melanoma avanzado con la mutación BRAF V600.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,6 meses en el grupo de Cotellic más Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo del placebo más Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf también se ha evaluado en el estudio NO25395 en 129 pacientes con melanoma avanzado con la mutación BRAF V600. El perfil de seguridad en dicho ensayo clínico fue similar al observado en el estudio GO28141.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tablas 3 y 4) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas con una incidencia ≥ 5 % superior (considerando todos los grados) o con una incidencia ≥ 2 % superior (considerando los grados 3-4) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas con una incidencia < 5 % superior (considerando todos los grados) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3

Resumen de las reacciones adversas con una incidencia ≥ 5 % superior (todos los grados) o una incidencia ≥ 2 % superior (grados 3 y 4) en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia del estudio GO28141

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia ^a (Todos los grados)
	Cotellic + Zelboraf (n = 247)		Placebo + Zelboraf (n = 246)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13	2	8	2	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	13	<1	<1	-	Muy frecuente
Visión borrosa	10	-	2	-	Muy frecuente
Desprendimiento de retina	9	2	<1	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	60	6	31	1	Muy frecuente
Náuseas	41	1	25	1	Muy frecuente
Vómitos	24	1	13	1	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia	28	2	23	-	Muy frecuente
Escalofríos	10	-	5	-	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Fración de eyección reducida	9	2	4	1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	Frecuente
Hiponatremia	5	2	1	<1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad ^b	47	4	35	-	Muy frecuente
Exantema maculopapuloso	15	7	15	5	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	14	2	9	1	Muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión arterial	15	4	8	3	Muy frecuente

a Basada en los eventos adversos de todos los grados registrados en el estudio GO28141.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



b La cifra global incluye notificaciones de casos de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas (de todos los grados) que se registraron con una incidencia <5 % superior en el grupo de Cotellic que en el grupo de referencia en el estudio GO28141

Reacciones adversas	Estudio de fase III: GO28141		Categoría de frecuencia: grupo de Cotellic + Zelboraf (todos los grados)
	Grupo de Cotellic más Zelboraf (todos los grados)	Grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados)	
Trastornos oculares Deficiencia visual ¹	3 %	-	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Edema periférico	15,3 %	11,4 %	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiperglucemia Hipofosfatemia	3 % 4 %	1 % 1 %	Frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Neumonitis	1 %	<1 %	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Exantema Prurito Piel seca	40 % 20,6 % 14,9 %	38 % 19,2% 16,7%	Muy frecuente
Trastornos vasculares Hemorragia cerebral Hemorragia digestiva Hemorragia del aparato reproductor Hematuria	1 % 4 % 2 % 3 %	- 1 % <1 % 1 %	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente

¹. V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales, Retinopatía serosa y 2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos Hemorragia

Los eventos hemorrágicos se han registrado con mayor frecuencia en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo del placebo más Zelboraf (todos los tipos y grados: 13 % frente al 7 %). En la tabla 4 se presentan las frecuencias mayores observadas en el grupo de Cotellic más Zelboraf.

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2 y no fueron graves (12 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Zelboraf y 7 % de los pacientes del grupo de placebo más Zelboraf). Se observó que la mayoría de los eventos se resolvían o estaban en proceso de resolverse sin cambiar la dosis de Cotellic.

Se registraron eventos de grado 3-4 en el 1 % de los pacientes de cada grupo (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Fotosensibilidad

La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 4 % de los pacientes del grupo de Cotellic más Zelboraf, frente al 0 % en el grupo de placebo más Zelboraf.

No se apreció ninguna tendencia en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de grado ≥ 3 . Los eventos de fotosensibilidad de grado ≥ 3 en el grupo de Cotellic más Zelboraf se trataron con una medicación tópica de uso habitual e interrumpiendo la administración tanto de Cotellic como de Zelboraf (v. 2.2 Posología y forma de administración, Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debida a determinadas reacciones adversas, Fotosensibilidad).

No se observó ningún indicio de fototoxicidad cuando el cobimetinib se utilizó como monoterapia.

Carcinoma cutáneo de células escamosas, queratoacantoma e hiperqueratosis

El carcinoma cutáneo de células escamosas se ha dado con una frecuencia inferior en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 3 % frente al 13 %). La frecuencia del queratoacantoma ha sido inferior en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 2 % frente al 9 %). La hiperqueratosis se registró con menor frecuencia en el grupo de Cotellic más Zelboraf que en el grupo de placebo más Zelboraf (todos los grados: 11 % frente al 30 %).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fatiga, elevación de las transaminasas, artralgia, mialgia

Alteraciones analíticas

Tabla 5 Alteraciones en las pruebas de la función hepática y otras alteraciones analíticas observadas en el estudio de fase III GO28141

Prueba*	Cotellic + Zelboraf (n = 247) (%)		Placebo + Zelboraf (n = 246) (%)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Pruebas de la función hepática				
ALP elevada	69	7	55	3
ALT elevada	67	11	54	5
AST elevada	71	7	43	2
GGT elevada	62	20	59	17
Bilirrubinemia elevada	33	2	43	1
Otras alteraciones analíticas				
CPK en sangre elevada	70	12	14	<1

* Según los datos analíticos notificados.

ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; CPK: creatininasas; GGT: γ -glutamyl-transferasa.

Experiencia poscomercialización

En la experiencia posterior a la autorización de comercialización de Cotellic se han identificado las siguientes reacciones adversas (tabla 6). Las reacciones adversas se presentan por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Rabdomiólisis	Desconocida

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 8.0 Abr 2022 y la información para prescribir versión CDS 8.0 Abr 2022 allegado mediante radicado No. 20221119436.

3.1.9.11 IRINOTECAN 100 MG/5 ML SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 19967207
Radicado : 20221119501
Fecha : 16/06/2022
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada vial por 5 mL contiene irinotecan clorhidrato trihidratado 100.00000 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reincidento o progresado luego de quimioterapia previa basada en 5-fluorouracilo. Por lo tanto, la población para la cual se indica irinotecan, es aquella que no responde al tratamiento antes citado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto, insuficiencia hepática, renal, niños, embarazo y lactancia. Advertencias y precauciones puede inducir dos tipos de diarrea, temprana y tardía.

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 Junio-2022 allegado mediante radicado No. 20221119501

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nueva dosificación

Dosis y administración

Premedicación con antieméticos

Desde que el irinotecan es un agente emetogénico, está recomendado que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. En estudios clínicos, la mayoría de pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada en combinación con otro tipo de agente antiemético, como bloqueadores de 5-HT₃ (ej, ondansetron o granisetron). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento, como mínimo 30 minutos antes de la administración de Irinotecan®.

Agentes antieméticos deberían suministrarse en el día del tratamiento, comenzando por lo menos 30 minutos antes de la administración de irinotecan. Los médicos deberían considerar también el suministro a los pacientes de un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina) para uso subsiguiente según sea necesario. Un régimen antiemético similar debería utilizarse con irinotecan en terapia de combinación.

La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería considerarse en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Infusión intravenosa y dosis

Como un agente terapéutico único en tumores sólidos, 120 a 150 mg/m² administrado una vez a la semana por 4 semanas, ha sido la dosis máxima tolerada administrado como infusión intravenosa por 90 minutos. Infusiones de 30 minutos de duración han sido asociadas con mayor grado de mielosupresión.

Irinotecan® debe ser diluido antes de la infusión, han sido usadas como diluyentes solución salina normal o dextrosa al 5% en agua. El rango de concentración final debe ser entre 0.12 a 2.8 mg/mL. Otros medicamentos no deben adicionarse a la solución para infusión.

Una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan puede considerarse para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: Radioterapia pélvica / abdominal previa, estatus de desempeño de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse debido a que existe información insuficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 10. Régimen de dosis y modificaciones de la dosis de Irinotecan® cuando es usado en combinación con 5-FU y Leucovorin^a

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Régimen 1 Ciclo de 6- sema con bolus 5-FU/LV (próximo ciclo comienza el día 43)	Irinotecan	125 mg/m ² IV por 90 min. d 1, 8, 15, 22		
	LV	20 mg/m ² IV bolus, d 1, 8, 15, 22		
	5-FU	500 mg/m ² IV bolus, d 1, 8, 15, 22		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis de inicio	Dosis nivel-1	Dosis nivel-2
	Irinotecan	125	100	75
	LV	20	20	20
	5-FU	500	400	300
	Irinotecan	180 mg/m ² IV por 90 min. d 1, 15, 29		
Régimen 2 Ciclo de 6- sem con infusión 5-FU/LV (próximo ciclo comienza el día 43)	LV	200 mg/m ² IV por 2 h, d 1, 15, 16, 29, 30		
	5-FU Bolus	400 mg/m ² IV bolus, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	5-FU Infusión^b	600 mg/m ² IV por 22h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m²)			
		Dosis de inicio	Dosis nivel-1	Dosis nivel-2
	Irinotecan	180	150	120
	LV	200	200	200
	5-FU Bolus	400	320	240
5-FU Infusión^b	600	480	360	

^a Las reducciones de la dosis más allá del nivel de dosis -2 en disminuciones de ≈20% pueden estar justificadas para los pacientes que sigan experimentando toxicidad. Siempre que no se produzca una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar indefinidamente mientras los pacientes sigan demostrando un beneficio clínico.

^b La infusión sigue la administración del bolus.

No es recomendable la dosis para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL porque no hay información suficiente para recomendar esta dosis en dichos pacientes.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Modificaciones de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 10, los regímenes de combinación de irinotecan y las modificaciones de dosis, las dosis subsiguientes deberían ajustarse según lo sugerido en la Tabla 11, Modificaciones a la dosis recomendada para regímenes de combinación. Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 11. Modificaciones recomendadas de la dosis para esquemas de combinación de Irinotecan/5-fluorouracilo (5-FU)/Leucovorina (LV).

Pacientes deberán retornar a la función intestinal pretratamiento sin requerir medicación anti-diarréica por lo menos 24 horas antes de la siguiente administración quimioterapéutica. Un nuevo ciclo de terapia no debe iniciar hasta que el conteo de granulocitos se recupere a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y se halla recobrado el conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y que la diarrea relacionada al tratamiento esté resuelta. El tratamiento debe ser retrasado 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad relativa al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de retraso, se dará la consideración de discontinuar la terapia.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado NCI CTC de peor toxicidad ^a (Valor)	Durante el ciclo de terapia	Al inicio de los siguientes ciclos de terapia ^b
No toxicidad	Nivel de dosis de mantenimiento	Nivel de dosis de mantenimiento
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/mm ³)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 1 nivel de Dosis	Dosis de mantenimiento
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 1 nivel de Dosis	↓ 1 nivel de Dosis
4 (<500/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 2 nivel de Dosis	↓ 2 nivel de Dosis
Fiebre Neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ 2 nivel de Dosis	
Otras toxicidades hematológicas	Modificaciones a leucopenia o Trombocitopenia durante el ciclo de terapia y al inicio de ciclos subsecuentes de terapia son también basadas en el criterio de toxicidad NCI y son las mismas que las recomendadas para la neutropenia arriba.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día > preb ^c)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego dar la misma dosis	Dosis de mantenimiento
2 (4-6 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 1 nivel de Dosis.	Dosis de mantenimiento
3 (7-9 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 1 nivel de Dosis.	↓ 1 nivel de Dosis
4 (≥10 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 2 nivel de Dosis.	↓ 2 nivel de Dosis
Otras toxicidades no hematológicas^d		
1	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 1, luego ↓ 1 nivel de Dosis	Dosis de mantenimiento
3	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 1 nivel de Dosis	↓ 1 nivel de Dosis.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



4	Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, luego \downarrow 2 nivel de Dosis Para mucositis/estomatitis reduzca solamente 5-FU no Irinotecan.	\downarrow 2 nivel de Dosis Para mucositis/estomatitis reduzca solamente 5-FU no Irinotecan
---	---	--

^a Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute

^b En relación con la dosis inicial utilizada en el ciclo anterior

^c Pretratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia.

Regímenes 1 y 2 de agente único colorrectal

Administre irinotecan como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los regímenes recomendados actualmente se muestran en la Tabla 12.

Una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan puede considerarse para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: Radioterapia pélvica / abdominal previa, estatus de desempeño de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse debido a que existe información insuficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 12. Regímenes de dosificación de Irinotecan como único agente y dosis de modificación.

Regimen 1 (Semanal)^a	125 mg/m ² IV por 90 min, d 1,8,15,22 luego 2 semanas el resto		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada^c (mg/m²)		
	Dosis de inicio	Dosis Nivel-1	Dosis Nivel-2
	125	100	75
Regimen 2 (Cada 3 semanas)^b	350 mg/m ² IV por 90 min, Una vez cada 3 semanas ^c		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m²)		
	Dosis de inicio	Dosis Nivel-1	Dosis Nivel-2
	350	300	250

^a Las dosis subsecuentes pueden ajustarse tan alto como 150 mg/m² o tan bajo como 50 mg/m² con disminuciones de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



^b Las dosis subsecuentes pueden ajustarse tan bajo como 200 mg/m² con disminuciones de 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento.

^c Siempre y cuando no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse de forma indefinida, por tanto, tiempo como los pacientes continúen demostrando un beneficio clínico.

Modificaciones de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 12, regímenes de agente único de Irinotecan y modificaciones de dosis, las dosis subsiguientes deberían ajustarse según lo sugerido en la Tabla 13, Modificaciones de dosis recomendadas para programaciones de agente único. Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 13. Modificaciones de dosis recomendada para programaciones de agente único^a

Un nuevo ciclo de terapia no debería comenzar hasta que se haya recuperado el recuento de granulocitos a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento esté completamente resuelta. El tratamiento debería retrasarse 1 a 2 semanas para permitir recuperación de toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, debería darse consideración a la suspensión de Irinotecan.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Grado NCI de peor toxicidad ^b (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los siguientes ciclos de terapia (después de la recuperación adecuada), en comparación con la dosis inicial en el ciclo previo ^a	
	Semanalmente	Semanalmente	Una vez cada 3 semanas
No toxicidad	Nivel de dosis de mantenimiento	↑ 25 mg/m ² hasta la dosis máxima de 150 mg/m ²	Nivel de dosis de mantenimiento
Neutropenia			
1 (1500 a 1999/mm ³)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 25 mg/m ²	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (<500/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Fiebre Neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ 50 mg/m ² cuando esté resuelto	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Modificaciones a leucopenia o Trombocitopenia durante el ciclo de terapia y al inicio de ciclos subsecuentes de terapia son también basados en el criterio de toxicidad NCI y son las mismas que las		

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	recomendadas para la neutropenia arriba.		
Diarrea			
1 (2-3 deposiciones/día > pretx ^c)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (4-6 deposiciones/día > pretx)	↓ 25 mg/m ²	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
3 (7-9 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2 luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas^d			
1	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grade 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente

^b Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (Versión 1.0)

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



c Pretratamiento

^dExcluyendo alopecia, anorexia, astenia.

Nuevas contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida al irinotecan, sus excipientes, topotecan u otros análogos del camptothecin.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas. Suspenda irinotecan si ocurren reacciones anafilácticas

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

General

- Desde que es una droga citotóxica anticancerosa, deben ser seguidos procedimientos para una apropiada manipulación y disposición. En caso de extravasación, monitorear signos de inflamación en el sitio de infusión.

- Un incremento en la toxicidad, incluyendo muertes tóxicas han sido reportadas cuando irinotecan ha sido usado en combinación con el Régimen clínico Mayo de 5-FU/LV (administrado por 4-5 días consecutivos cada 4 semanas).
- Irinotecan® debe ser usado como se recomienda en la sección de dosificación y administración.
- Irinotecan® debe ser diluido antes de la infusión.
- Irinotecan® inyección es administrada por infusión intravenosa. Se debe tener cuidado para evitar extravasación y el sitio de infusión debe ser monitoreado por signos de inflamación. Lavar el sitio con agua estéril y las aplicaciones de hielo son recomendadas si ocurre la extravasación.
- Irinotecan® Inyección puede inducir ambas formas de diarrea, temprana (menos de 24 horas después de iniciar la dosificación) y tardía (24 horas o más después de iniciar la dosificación). Aparentemente están mediadas por diferentes mecanismos y debe ser manejada como se describe en la sección de advertencias. Tratamientos quimioterapéuticos semanales subsecuentes deben ser retrasados en pacientes

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hasta que retorne la función intestinal previa al tratamiento, por lo menos 24 horas sin necesidad de medicación antidiarreica.

Si presenta diarrea tardía grados 2, 3 y 4 las dosis subsecuentes de irinotecan deberán ser reducidas.

- Mielosupresión.
- Descontinuar temporalmente si ocurre fiebre neutropénica o si el CNA cae debajo de 500/mm³. Reducir las dosis subsecuentes si el conteo cae debajo de:
- Conteo total de GB (2000/mm³); conteo de neutrófilos (1000/mm³) hemoglobina (8gm/dL); conteo de plaquetas (100.000/mm³)
- Terapia previa con citotóxicos o con radiación (abdominal o pélvica)
- Ancianos (mayores de 65 años).
- Deterioro renal.
- Daño hepático (bilirrubina sérica > 2 mg/dL, transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal si no hay metástasis al hígado, o > 5 veces superior al límite normal si hay metástasis hepática)
- Historia de desórdenes de sangramiento.

Reacciones colinérgicas

- Puede ocurrir bradicardia.
- Diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden evitarse o tratarse.

Considere la administración profiláctica o terapéutica de 0.25 mg a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que se contraindique clínicamente). Se espera que estos síntomas ocurran de manera más frecuente con dosis más altas de irinotecan.

Carcinogénesis, Mutagénesis y daño a la fertilidad.

- No se han desarrollado estudios prolongados en animales para evaluar el potencial de carcinogenicidad del Irinotecan®. Las ratas como sea fueron administradas con dosis intravenosas de 2 mg/Kg ó 25 mg/Kg de Irinotecan® una vez por semana por 13 semanas. Hubo una tendencia lineal significativa con la dosis, para la incidencia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



combinada de pólipos del estroma del endometrio del cuerno uterino y sarcomas del estroma endometrial.

- Ni el irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en estudios in Vitro del ensayo Ames.
- No se observaron efectos adversos significativos en la fertilidad y en el desarrollo reproductivo general después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis mayores de 6 mg/Kg/día en ratas y conejos.

Diarrea

Diarrea tardía de grado 3 - 4 ocurrió en 23 - 31 % de los pacientes que recibían dosificación de forma semanal. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días con dosificación de 3 semanas y 11 días con dosificación de forma semanal. La diarrea tardía puede complicarse por colitis, ulceración, sangrado, íleo, obstrucción, e infección.

Se han reportado casos de megacolon y perforación intestinal. Los pacientes deberían tener loperamida rápidamente disponible para comenzar el tratamiento para diarrea tardía. Comience la loperamida en el primer episodio de heces sueltas o deficientemente formadas o el inicio más temprano de movimientos intestinales más frecuente de lo normal. Un régimen de dosificación para loperamida es de 4 mg al primer inicio de diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté libre de diarrea durante por lo menos 12 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Monitoree y remplace fluidos y electrolitos. Use soporte antibiótico para íleo, fiebre o neutropenia severa. Tratamientos subsiguientes de quimioterapia semanalmente deberían retrasarse en los pacientes hasta el retorno de la función intestinal previa al tratamiento durante por lo menos 24 horas sin medicación anti-diarrea. Los pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta la resolución de la obstrucción intestinal. Si recurre una diarrea tardía de grado 2, 3, o 4, las dosis subsiguientes de irinotecan deberían disminuirse. Evite diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea.

Precaución: tan pronto como aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber grandes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado.

Pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los individuos que son homocigotos en cuanto al alelo UGT1A1*28 (genotipo 7/7 de UGT1A1) están en riesgo incrementado de neutropenia a continuación del inicio del tratamiento con irinotecan.

Pruebas de UGT1A1

Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estatus de UGT1A1 de los pacientes. Las pruebas pueden detectar los genotipos 6/6, 6/7 y 7/7 de UGT1A1.

Mielosupresión

Irinotecan puede causar mielosupresión severa. Han ocurrido infecciones bacterianas, virales y fúngicas en pacientes tratados con irinotecan. Se han reportado muertes debidas a sepsis a continuación de neutropenia severa en pacientes tratados con irinotecan.

Con base en los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración simultánea de irinotecan con irradiación.

Los pacientes con niveles de bilirrubina total sérica de línea base de 1.0 mg/dL o mayor también presentaron una mayor probabilidad de experimentar neutropenia de primer ciclo de grado 3 o 4 que aquellos con niveles de bilirrubina que estuvieran menores que 1.0 mg/dL (50 % versus 18 %; $p < 0.001$). Pacientes con deficiente glucuronidación de la bilirrubina, tal como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden estar en mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben terapia con irinotecan.

Deterioro renal / Insuficiencia renal

Se han identificado raros casos de deterioro renal e insuficiencia renal aguda, usualmente en pacientes quienes se agotan en cuanto a volumen debido a vómito y/o diarrea severos.

Deterioro hepático

La depuración de Irinotecan se ve disminuida en pacientes con deterioro hepático mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 se incrementa en relación a aquella en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático según se mide por medio de las elevaciones en las concentraciones totales de bilirrubina y transaminasa. Por lo tanto, tenga cuidado al administrar irinotecan a pacientes con deterioro hepático. La capacidad de tolerancia de irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina mayor que 2 mg/dl) no se ha valorado de manera suficiente, y no se pueden hacer recomendaciones en cuanto a dosificación.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Toxicidad del régimen de 5 días

Por fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de irinotecan no debería utilizarse en combinación con un régimen de 5-FU/LV administrado durante 4 - 5 días consecutivos cada 4 semanas debido a los informes de incremento en toxicidad, incluyendo muertes tóxicas.

Toxicidad pulmonar

Se han reportado eventos similares a Enfermedad pulmonar intersticial (IPD), incluyendo fatalidades, en pacientes que reciben irinotecan (en combinación y como monoterapia) para el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos avanzados. En el evento de un inicio agudo de síntomas pulmonares inexplicables nuevos o progresivos, tal como disnea, tos, y fiebre, irinotecan y otros agentes químicos terapéuticos co prescritos deberían interrumpirse dependiendo de la evaluación diagnóstica. En caso de que se diagnostique IPD, irinotecan y otra quimioterapia debería suspenderse e iniciarse el tratamiento apropiado según sea necesario.

Incremento de toxicidad en pacientes con Estatus de desempeño 2

En pacientes que recibían bien sea irinotecan/5-FU/LV o 5- FU/LV en los ensayos clínicos, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolia, suspensión del tratamiento del primer ciclo, y muertes tempranas en pacientes con un estatus de desempeño de línea base de 2 que en pacientes con un estatus de desempeño de línea base de 0 o 1.

Embarazo y lactancia

Categoría D del embarazo

- La inyección de Hidrocloruro de Irinotecan® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es empleada durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante la terapia, la paciente deberá ser informada del riesgo potencial para el feto. Mujeres con potencial reproductivo deben ser notificadas de evitar quedar embarazadas mientras reciban la terapia con Irinotecan®.

- Como muchas drogas son excretadas en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas severas en lactantes, es recomendado que la lactancia sea descontinuada cuando esté recibiendo terapia con Irinotecan®.

Toxicidad embriofetal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto. Advierta a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas y utilicen anticoncepción altamente efectiva durante el tratamiento con irinotecan y durante 6 meses después de la dosis final. Advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de irinotecan

Embarazo

Resumen de riesgo

Con base en los hallazgos a partir de estudios en animales y su mecanismo de acción irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles publicados y post mercadeo que reportan el uso de irinotecan en mujeres embarazadas, son insuficientes y se confunden con el uso concomitante de otros medicamentos citotóxicos, para evaluar en cuanto a cualquier riesgo asociado con el medicamento en cuanto a defectos mayores de nacimiento, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En estudios en animales, la administración intravenosa de irinotecan a las ratas y conejos durante el periodo de organogénesis resultó en mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales preñados a exposiciones más bajas que la exposición en humanos con base en AUC a la dosis clínica de 125 mg/m². Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado antecedente de defectos mayores de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente.

Lactancia

Irinotecan y sus metabolitos están presentes en la leche humana. No existe ninguna información con respecto a los efectos de irinotecan sobre los lactantes alimentados con leche materna, o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de irinotecan en el niño alimentado con leche materna, se recomienda a las mujeres lactantes no alimentar con leche materna durante el tratamiento con irinotecan y durante 7 días después de la dosis final.

Pacientes femeninas y masculinos con potencial reproductivo

Prueba de embarazo: Verifique el estatus de embarazo en pacientes femeninas de potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con irinotecan.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Anticoncepción: Irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Pacientes femeninas: Advierta a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante 6 meses después de la dosis final de irinotecan.

Pacientes masculinos: Debido al potencial de genotoxicidad, advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de irinotecan.

Infertilidad

Pacientes femeninas: Con base en los informes post mercadeo, la fertilidad femenina puede verse deteriorada por el tratamiento con irinotecan. Se ha reportado disfunción menstrual a continuación de la administración de irinotecan.

Pacientes masculinos: Con base en los hallazgos a partir de estudios en animales, la fertilidad masculina puede verse deteriorada por el tratamiento con irinotecan.

Población pediátrica y ancianos

- El uso de Irinotecan® en niños, así como en pacientes geriátricos no está establecido.
- La vida media terminal del irinotecan fue 6.0 horas en pacientes que tengan 65 años o más y 5.5 en pacientes menores de 65 años.

Uso geriátrico

Los pacientes mayores a 65 años de edad deberían monitorearse de forma cercana debido al mayor riesgo de diarrea tardía en esta población. La dosis inicial de irinotecan en pacientes de 70 años y mayores para el programa de dosificación una vez cada 3 semanas debería ser de 300 mg/m².

Irinotecan no se recomienda para uso en pacientes en diálisis.

Extravasación

Debería tenerse cuidado para evitar extravasación, y el sitio de infusión debería monitorearse en cuanto a signos de inflamación. En caso de ocurrir extravasación, se recomienda enjuagar el sitio con agua estéril y aplicaciones de hielo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se efectúan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones

adversas observadas, en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de terapia de combinación son: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, mucositis, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, trombocitopenia, astenia, dolor, fiebre, infección, bilirrubina normal y alopecia.

Reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de agentes terapéuticos únicos son: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, disminución de peso corporal y alopecia.

Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de Irinotecan. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con exposición al medicamento.

Se han observado eventos isquémicos miocárdicos a continuación de la terapia con irinotecan. Eventos tromboembólicos se han observado en pacientes que reciben irinotecan.

Pancreatitis sintomática y elevación de enzimas pancreáticas asintomática han sido reportadas. Incrementos en niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) se han observado en ausencia de metástasis progresiva del hígado.

Hiponatremia, ha sido reportada principalmente en pacientes con diarrea y vómito.

Se ha reportado disartria transitoria en pacientes tratados con Irinotecan; en algunos casos el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante, o poco después de, la infusión de irinotecan.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La interacción entre Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares no puede excluirse. Irinotecan presenta actividad anti colinesterasas, la cual puede prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular de suxametonio y el bloqueo neuromuscular de medicamentos no despolarizantes puede ser antagonizado.

Sangre

- La neutropenia es frecuente y una limitante tóxica de la dosis del irinotecan 10. Neutropenia es observada en más pacientes grado 3 o 4 en más de 33% tratados semanalmente con 100 mg/m².
- Trombocitopenia y anemia son generalmente menos frecuentes y no severas. Como sea, las transfusiones sanguíneas son dadas en aproximadamente en 10% de 304 pacientes de estudios clínicos.
- El nadir de leucocitos ha ocurrido en los días del 21 al 29 durante la administración intravenosa semanalmente y la recuperación es evidente por los días del 27 al 34.
- Eosinofilia es observada en más de un tercio de los pacientes durante la terapia.

Gastrointestinales

- La diarrea es una limitante tóxica de la dosis durante la terapia con irinotecan. Este puede inducir formas tempranas o tardías de diarrea. Calambres abdominales, náusea, vómitos, diaforesis y anorexia puede preceder al establecimiento de la diarrea.

Pretratamiento con ondansetron más difenildramina puede ser útil en prevenir los síntomas gastrointestinales.

La diarrea temprana puede ser mediada por un mecanismo colinérgico. El incremento de la formación de su metabolito activo SN-38 puede también contribuir o causar diarrea.

La diarrea severa es usualmente transitoria, puede ser aminorada administrando atropina. La información sugiere que el establecimiento de la diarrea (puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación y desbalance electrolítico, y puede amenazar la vida) es debido a un mecanismo secretorio, posiblemente hay una alteración de las células del epitelio intestinal relacionada a la droga. El reemplazo de líquidos electrolíticos es esencial. Debe ser cuidadosamente monitoreada, tratada prontamente con loperamida como un bloqueador del mecanismo secretor. Si una diarrea tardía grado III o IV ocurre tomando como criterio NCL., la inyección de Irinotecan® deberá ser retrasada hasta que se recupere y las dosis subsecuentes deberán ser reducidas.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema Cardiovascular

- Ruborización es reportada pero generalmente no requiere tratamiento.

Sistema Nervioso Central:

- Insomnio y vértigo están reportados. El vértigo puede ser secundario a hipotensión ortostática o a deshidratación.

Riñón/Genitourinario

- Fallo renal relacionado a la diarrea ya que induce hipoperfusión renal ha ocurrido ocasionalmente.

Hígado

- Elevación de las transaminasas séricas y bilirrubina ha sido observada en más del 25% de los pacientes.
- Elevación de las enzimas hepáticas por NCL grado 3 o 4 es usualmente visto en < 10% y típicamente en pacientes con metástasis hepáticas.

Respiratorio

- Toxicidad pulmonar, frecuentemente descrita como neumonitis, ha sido reportada infrecuentemente en pacientes con SCLC o NSCLC. Síntomas de disnea al esfuerzo pueden ocurrir.
- La terapia con corticosteroides ha producido resultados equivocados.
- La eosinofilia ha precedido la ocurrencia de toxicidad pulmonar en muchos pacientes.

General

- La alopecia ha sido observada en el 12% al 70% de los pacientes.
- Rash cutáneo y dolor se reportan en el sitio de la infusión.
- Una constelación de síntomas parecidos al síndrome colinérgico han sido descritos en pacientes tratados con irinotecan. La mayoría de síntomas responden a la atropina subcutánea (0.25 a 0.5 mg).
- Puede ocurrir astenia, fiebre y dolor abdominal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas interacciones

INTERACCIONES CON DROGAS

- El efecto adverso de la inyección de Irinotecan®, como mielosupresión y diarrea, se espera que sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan efectos adversos similares.
- Los pacientes que han recibido previamente radiación abdominal o pélvica, o ambos, tienen un riesgo incrementado de mielosupresión seguida la administración.
- Ha sido reportada linfocitopenia. Es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda haber incrementado la probabilidad de este efecto. Como sea, infecciones oportunistas severas no han sido observadas.
- Hiperglucemia ha sido observada en pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa previo a la administración de inyección de Irinotecan®.
- La incidencia de acatisia en ensayos clínicos fue mayor en pacientes (8.5%, 4/47) cuando proclorperaniza fue administrada el mismo día que irinotecan, que cuando estas drogas fueron dadas en días separados (1.3%, 1/80).
- Los pacientes que reciben quimioterapia inmunosupresiva no deben ser vacunados con vacunas vivas debido a que hay un riesgo incrementado de infección.

5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV):

En un estudio clínico de fase 1 que involucraba irinotecan, 5- fluorouracilo (5-FU), y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de irinotecan no se alteró de forma sustancial cuando los medicamentos fueron coadministrados. Aunque C_{max} y AUC₀₋₂₄ de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en 14% y 8%, respectivamente) cuando irinotecan fue seguido por la administración de 5-FU y LV en comparación con cuando irinotecan se suministró solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y se recomienda. Los estudios formales de interacción de medicamentos in vivo o in vitro para evaluar la influencia de irinotecan sobre la disposición de 5-FU y LV no se han efectuado.

Fuertes inductores de CYP3A4

La exposición a irinotecan o su metabolito activo SN-38 se reduce sustancialmente en pacientes adultos y pediátricos que reciben de forma concomitante los anticonvulsivos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inductores de la enzima CYP3A4, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hierba de San Juan. La dosis inicial apropiada para los pacientes que toman estos u otros inductores fuertes tales como rifampina y rifabutina no se ha definido. Considere la sustitución de terapias no inductoras de enzimas por lo menos 2 semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan. No administre fuertes inductores de CYP3A4 con irinotecan a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica.

Fuertes inhibidores de CYP3A4 o UGT1A1

Irinotecan y su metabolito activo, SN-38, se metabolizan por medio de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 humano (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), respectivamente. Los pacientes que reciben ketoconazol concomitante, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, han incrementado la exposición a irinotecan y su metabolito activo SN-38. La coadministración de irinotecan con otros inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozil, indinavir) puede incrementar la exposición sistémica a irinotecan o SN-38. Suspender los inhibidores fuertes de CYP3A4 por lo menos 1 semana antes del inicio de la terapia con irinotecan. No administre inhibidores fuertes de CYP3A4 o UGT1A1 con irinotecan a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica.

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

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

Nueva dosificación

Dosis y administración

Premedicación con antieméticos

Desde que el irinotecan es un agente emetogénico, está recomendado que los pacientes reciban premedicación con agentes antieméticos. En estudios clínicos, la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mayoría de pacientes recibieron 10 mg de dexametasona dada en combinación con otro tipo de agente antiemético, como bloqueadores de 5-HT₃ (ej, ondansetron o granisetron). Los agentes antieméticos deben ser dados el día del tratamiento, como mínimo 30 minutos antes de la administración de Irinotecan®.

Agentes antieméticos deberían suministrarse en el día del tratamiento, comenzando por lo menos 30 minutos antes de la administración de irinotecan. Los médicos deberían considerar también el suministro a los pacientes de un régimen antiemético (por ejemplo, proclorperazina) para uso subsiguiente según sea necesario. Un régimen antiemético similar debería utilizarse con irinotecan en terapia de combinación.

La administración profiláctica o terapéutica de atropina debería considerarse en pacientes que experimenten síntomas colinérgicos.

Infusión intravenosa y dosis

Como un agente terapéutico único en tumores sólidos, 120 a 150 mg/m² administrado una vez a la semana por 4 semanas, ha sido la dosis máxima tolerada administrado como infusión intravenosa por 90 minutos. Infusiones de 30 minutos de duración han sido asociadas con mayor grado de mielosupresión.

Irinotecan® debe ser diluido antes de la infusión, han sido usadas como diluyentes solución salina normal o dextrosa al 5% en agua. El rango de concentración final debe ser entre 0.12 a 2.8 mg/mL. Otros medicamentos no deben adicionarse a la solución para infusión.

Una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan puede considerarse para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: Radioterapia pélvica / abdominal previa, estatus de desempeño de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse debido a que existe información insuficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 10. Régimen de dosis y modificaciones de la dosis de Irinotecan® cuando es usado en combinación con 5-FU y Leucovorin^a

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Régimen 1 Ciclo de 6-sema con bolus 5-FU/LV (próximo ciclo comienza el día 43)	Irinotecan	125 mg/m ² IV por 90 min. d 1, 8, 15, 22
	LV	20 mg/m ² IV bolus, d 1, 8, 15, 22
	5-FU	500 mg/m ² IV bolus, d 1, 8, 15, 22
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m²)	
	Dosis de inicio Dosis nivel-1 Dosis nivel-2	
	Irinotecan	125 100 75
	LV	20 20 20
	5-FU	500 400 300
	Irinotecan	180 mg/m ² IV por 90 min. d 1, 15, 29
Régimen 2 Ciclo de 6-sem con infusión 5-FU/LV (próximo ciclo comienza el día 43)	LV	200 mg/m ² IV por 2 h, d 1, 15, 16, 29, 30
	5-FU Bolus	400 mg/m ² IV bolus, d 1, 2, 15, 16, 29, 30
	5-FU Infusión^b	600 mg/m ² IV por 22h, d 1, 2, 15, 16, 29, 30
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m²)	
	Dosis de inicio Dosis nivel-1 Dosis nivel-2	
	Irinotecan	180 150 120
	LV	200 200 200
	5-FU Bolus	400 320 240
	5-FU Infusión^b	600 480 360

^a Las reducciones de la dosis más allá del nivel de dosis -2 en disminuciones de ≈20% pueden estar justificadas para los pacientes que sigan experimentando toxicidad. Siempre que no se produzca una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuar indefinidamente mientras los pacientes sigan demostrando un beneficio clínico.

^b La infusión sigue la administración del bolus.

No es recomendable la dosis para pacientes con bilirrubina >2 mg/dL porque no hay información suficiente para recomendar esta dosis en dichos pacientes.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Modificaciones de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 10, los regímenes de combinación de irinotecan y las modificaciones de dosis, las dosis subsiguientes deberían ajustarse según lo sugerido en la Tabla 11, Modificaciones a la dosis recomendada para regímenes de combinación. Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 11. Modificaciones recomendadas de la dosis para esquemas de combinación de Irinotecan/5-fluorouracilo (5-FU)/Leucovorina (LV).

Pacientes deberán retornar a la función intestinal pretratamiento sin requerir medicación antidiarréica por lo menos 24 horas antes de la siguiente administración quimioterapéutica. Un nuevo ciclo de terapia no debe iniciar hasta que el conteo de granulocitos se recupere a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y se halla recobrado el conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, y que la diarrea relacionada al tratamiento esté resuelta. El tratamiento debe ser retrasado 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad relativa al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas de retraso, se dará la consideración de discontinuar la terapia.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Grado NCI CTC de peor toxicidad ^a (Valor)	Durante el ciclo de terapia	Al inicio de los siguientes ciclos de terapia ^b
No toxicidad	Nivel de dosis de mantenimiento	Nivel de dosis de mantenimiento
Neutropenia		
1 (1500 a 1999/mm ³)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 1 nivel de Dosis	Dosis de mantenimiento
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 1 nivel de Dosis	↓ 1 nivel de Dosis
4 (<500/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 2 nivel de Dosis	↓ 2 nivel de Dosis
Fiebre Neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ 2 nivel de Dosis	
Otras toxicidades hematológicas	Modificaciones a leucopenia o Trombocitopenia durante el ciclo de terapia y al inicio de ciclos subsecuentes de terapia son también basadas en el criterio de toxicidad NCI y son las mismas que las recomendadas para la neutropenia arriba.	
Diarrea		
1 (2-3 deposiciones/día > preb ^c)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego dar la misma dosis	Dosis de mantenimiento
2 (4-6 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 1 nivel de Dosis.	Dosis de mantenimiento
3 (7-9 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 1 nivel de Dosis.	↓ 1 nivel de Dosis
4 (≥10 deposiciones/día > preb)	Retrasar la dosis hasta resolver, luego ↓ 2 nivel de Dosis.	↓ 2 nivel de Dosis
Otras toxicidades no hematológicas^d		
1	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 1, luego ↓ 1 nivel de Dosis	Dosis de mantenimiento
3	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 1 nivel de Dosis	↓ 1 nivel de Dosis.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



4	Omitir dosis hasta resolver a \leq grado 2, luego \downarrow 2 nivel de Dosis Para mucositis/estomatitis reduzca solamente 5-FU no Irinotecan.	\downarrow 2 nivel de Dosis Para mucositis/estomatitis reduzca solamente 5-FU no Irinotecan
---	---	--

^a Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute

^b En relación con la dosis inicial utilizada en el ciclo anterior

^c Pretratamiento

^d Excluyendo alopecia, anorexia, astenia.

Regímenes 1 y 2 de agente único colorrectal

Administre irinotecan como una infusión intravenosa de 90 minutos. Los regímenes recomendados actualmente se muestran en la Tabla 12.

Una reducción en la dosis inicial en un nivel de dosis de irinotecan puede considerarse para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: Radioterapia pélvica / abdominal previa, estatus de desempeño de 2, o incremento en los niveles de bilirrubina. La dosificación para pacientes con bilirrubina > 2 mg/dL no puede recomendarse debido a que existe información insuficiente para recomendar una dosis en estos pacientes.

Tabla 12. Regímenes de dosificación de Irinotecan como único agente y dosis de modificación.

Regimen 1 (Semanal) ^a	125 mg/m ² IV por 90 min, d 1,8,15,22 luego 2 semanas el resto		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada ^c (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis Nivel-1	Dosis Nivel-2
	125	100	75
Regimen 2 (Cada 3 semanas) ^b	350 mg/m ² IV por 90 min, Una vez cada 3 semanas ^c		
	Dosis de inicio y niveles de dosis modificada (mg/m ²)		
	Dosis de inicio	Dosis Nivel-1	Dosis Nivel-2
	350	300	250

^a Las dosis subsecuentes pueden ajustarse tan alto como 150 mg/m² o tan bajo como 50 mg/m² con disminuciones de 25 a 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



^b Las dosis subsecuentes pueden ajustarse tan bajo como 200 mg/m² con disminuciones de 50 mg/m² dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento.

^c Siempre y cuando no se desarrolle una toxicidad intolerable, el tratamiento con ciclos adicionales puede continuarse de forma indefinida, por tanto, tiempo como los pacientes continúen demostrando un beneficio clínico.

Modificaciones de dosis

Con base en los niveles de dosis recomendados descritos en la Tabla 12, regímenes de agente único de Irinotecan y modificaciones de dosis, las dosis subsiguientes deberían ajustarse según lo sugerido en la Tabla 13, Modificaciones de dosis recomendadas para programaciones de agente único. Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 13. Modificaciones de dosis recomendada para programaciones de agente único^a

Un nuevo ciclo de terapia no debería comenzar hasta que se haya recuperado el recuento de granulocitos a $\geq 1500/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y la diarrea relacionada con el tratamiento esté completamente resuelta. El tratamiento debería retrasarse 1 a 2 semanas para permitir recuperación de toxicidades relacionadas con el tratamiento. Si el paciente no se ha recuperado después de un retraso de 2 semanas, debería darse consideración a la suspensión de Irinotecan.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Grado NCI de peor toxicidad ^b (Valor)	Durante un ciclo de terapia	Al inicio de los siguientes ciclos de terapia (después de la recuperación adecuada), en comparación con la dosis inicial en el ciclo previo ^a	
	Semanalmente	Semanalmente	Una vez cada 3 semanas
No toxicidad	Nivel de dosis de mantenimiento	↑ 25 mg/m ² hasta la dosis máxima de 150 mg/m ²	Nivel de dosis de mantenimiento
Neutropenia			
1 (1500 a 1999/mm ³)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (1000 a 1499/mm ³)	↓ 25 mg/m ²	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
3 (500 a 999/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (<500/mm ³)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Fiebre Neutropénica	Omitir dosis hasta resolver, luego ↓ 50 mg/m ² cuando esté resuelto	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas	Modificaciones a leucopenia o Trombocitopenia durante el ciclo de terapia y al inicio de ciclos subsecuentes de terapia son también basados en el criterio de toxicidad NCI y son las mismas que las		

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	recomendadas para la neutropenia arriba.		
Diarrea			
1 (2-3 deposiciones/día > pretx ^c)	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2 (4-6 deposiciones/día > pretx)	↓ 25 mg/m ²	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
3 (7-9 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 deposiciones/día > pretx)	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2 luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Otras toxicidades no hematológicas^d			
1	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omitir dosis hasta resolver a ≤ grado 2, luego ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a Todas las modificaciones de dosis deberían basarse en la peor toxicidad precedente

^b Criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (Versión 1.0)

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



c Pretratamiento

dExcluyendo alopecia, anorexia, astenia.

Nuevas contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida al irinotecan, sus excipientes, topotecan u otros análogos del camptothecin.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides severas. Suspenda irinotecan si ocurren reacciones anafilácticas

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

General

• Desde que es una droga citotóxica anticancerosa, deben ser seguidos procedimientos para una apropiada manipulación y disposición. En caso de extravasación, monitorear signos de inflamación en el sitio de infusión.

- **Un incremento en la toxicidad, incluyendo muertes tóxicas han sido reportadas cuando irinotecan ha sido usado en combinación con el Régimen clínico Mayo de 5-FU/LV (administrado por 4-5 días consecutivos cada 4 semanas).**
- **Irinotecan® debe ser usado como se recomienda en la sección de dosificación y administración.**
- **Irinotecan® debe ser diluido antes de la infusión.**
- **Irinotecan® inyección es administrada por infusión intravenosa. Se debe tener cuidado para evitar extravasación y el sitio de infusión debe ser monitoreado por signos de inflamación. Lavar el sitio con agua estéril y las aplicaciones de hielo son recomendadas si ocurre la extravasación.**
- **Irinotecan® Inyección puede inducir ambas formas de diarrea, temprana (menos de 24 horas después de iniciar la dosificación) y tardía (24 horas o más después de iniciar la dosificación). Aparentemente están mediadas por diferentes mecanismos y debe ser manejada como se describe en la sección**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



de advertencias. Tratamientos quimioterapéuticos semanales subsecuentes deben ser retrasados en pacientes hasta que retorne la función intestinal previa al tratamiento, por lo menos 24 horas sin necesidad de medicación anti-diarréica.

Si presenta diarrea tardía grados 2, 3 y 4 las dosis subsecuentes de irinotecan deberán ser reducidas.

- **Mielosupresión.**
- **Descontinuar temporalmente si ocurre fiebre neutropénica o si el CNA cae debajo de 500/mm³. Reducir las dosis subsecuentes si el conteo cae debajo de:**
- **Conteo total de GB (2000/mm³); conteo de neutrófilos (1000/mm³) hemoglobina (8gm/dL); conteo de plaquetas (100.000/mm³)**
- **Terapia previa con citotóxicos o con radiación (abdominal o pélvica)**
- **Ancianos (mayores de 65 años).**
- **Deterioro renal.**
- **Daño hepático (bilirrubina sérica > 2 mg/dL, transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal si no hay metástasis al hígado, o > 5 veces superior al límite normal si hay metástasis hepática)**
- **Historia de desórdenes de sangramiento.**

Reacciones colinérgicas

- **Puede ocurrir bradicardia.**
- **Diarrea temprana y otros síntomas colinérgicos pueden evitarse o tratarse.**

Considere la administración profiláctica o terapéutica de 0.25 mg a 1 mg de atropina intravenosa o subcutánea (a menos que se contraíndique clínicamente). Se espera que estos síntomas ocurran de manera más frecuente con dosis más altas de irinotecan.

Carcinogénesis, Mutagénesis y daño a la fertilidad.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- No se han desarrollado estudios prolongados en animales para evaluar el potencial de carcinogenicidad del Irinotecan®. Las ratas como sea fueron administradas con dosis intravenosas de 2 mg/Kg ó 25 mg/Kg de Irinotecan® una vez por semana por 13 semanas. Hubo una tendencia lineal significativa con la dosis, para la incidencia combinada de pólipos del estroma del endometrio del cuerno uterino y sarcomas del estroma endometrial.
- Ni el irinotecan ni el SN-38 fueron mutagénicos en estudios in Vitro del ensayo Ames.
- No se observaron efectos adversos significativos en la fertilidad y en el desarrollo reproductivo general después de la administración intravenosa de irinotecan en dosis mayores de 6 mg/Kg/día en ratas y conejos.

Diarrea

Diarrea tardía de grado 3 - 4 ocurrió en 23 - 31 % de los pacientes que recibían dosificación de forma semanal. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días con dosificación de 3 semanas y 11 días con dosificación de forma semanal. La diarrea tardía puede complicarse por colitis, ulceración, sangrado, íleo, obstrucción, e infección.

Se han reportado casos de megacolon y perforación intestinal. Los pacientes deberían tener loperamida rápidamente disponible para comenzar el tratamiento para diarrea tardía. Comience la loperamida en el primer episodio de heces sueltas o deficientemente formadas o el inicio más temprano de movimientos intestinales más frecuente de lo normal. Un régimen de dosificación para loperamida es de 4 mg al primer inicio de diarrea tardía y luego 2 mg cada 2 horas hasta que el paciente esté libre de diarrea durante por lo menos 12 horas. No se recomienda el uso de loperamida por más de 48 horas consecutivas a estas dosis, debido al riesgo de íleo paralítico. Durante la noche, el paciente puede tomar 4 mg de loperamida cada 4 horas. Monitoree y reemplace fluidos y electrolitos. Use soporte antibiótico para íleo, fiebre o neutropenia severa. Tratamientos subsiguientes de quimioterapia semanalmente deberían retrasarse en los pacientes hasta el retorno de la función intestinal previa al tratamiento durante por lo menos 24 horas sin medicación anti-diarrea. Los pacientes no deben ser tratados con irinotecan hasta la resolución de la obstrucción intestinal. Si recurre una diarrea tardía de grado 2, 3, o 4, las dosis subsiguientes de irinotecan deberían disminuirse. Evite diuréticos o laxantes en pacientes con diarrea.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precaución: tan pronto como aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber grandes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado.

Pacientes con actividad reducida de UGT1A1

Los individuos que son homocigotos en cuanto al alelo UGT1A1*28 (genotipo 7/7 de UGT1A1) están en riesgo incrementado de neutropenia a continuación del inicio del tratamiento con irinotecan.

Pruebas de UGT1A1

Una prueba de laboratorio está disponible para determinar el estatus de UGT1A1 de los pacientes. Las pruebas pueden detectar los genotipos 6/6, 6/7 y 7/7 de UGT1A1.

Mielosupresión

Irinotecan puede causar mielosupresión severa. Han ocurrido infecciones bacterianas, virales y fúngicas en pacientes tratados con irinotecan. Se han reportado muertes debidas a sepsis a continuación de neutropenia severa en pacientes tratados con irinotecan.

Con base en los escasos datos disponibles, no se recomienda la administración simultánea de irinotecan con irradiación.

Los pacientes con niveles de bilirrubina total sérica de línea base de 1.0 mg/dL o mayor también presentaron una mayor probabilidad de experimentar neutropenia de primer ciclo de grado 3 o 4 que aquellos con niveles de bilirrubina que estuvieran menores que 1.0 mg/dL (50 % versus 18 %; $p < 0.001$). Pacientes con deficiente glucuronidación de la bilirrubina, tal como aquellos con síndrome de Gilbert, pueden estar en mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben terapia con irinotecan.

Deterioro renal / Insuficiencia renal

Se han identificado raros casos de deterioro renal e insuficiencia renal aguda, usualmente en pacientes quienes se agotan en cuanto a volumen debido a vómito y/o diarrea severos.

Deterioro hepático

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La depuración de Irinotecan se ve disminuida en pacientes con deterioro hepático mientras que la exposición al metabolito activo SN-38 se incrementa en relación a aquella en pacientes con función hepática normal. La magnitud de estos efectos es proporcional al grado de deterioro hepático según se mide por medio de las elevaciones en las concentraciones totales de bilirrubina y transaminasa. Por lo tanto, tenga cuidado al administrar irinotecan a pacientes con deterioro hepático. La capacidad de tolerancia de irinotecan en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina mayor que 2 mg/dl) no se ha valorado de manera suficiente, y no se pueden hacer recomendaciones en cuanto a dosificación.

Toxicidad del régimen de 5 días

Por fuera de un estudio clínico bien diseñado, la inyección de irinotecan no debería utilizarse en combinación con un régimen de 5-FU/LV administrado durante 4 - 5 días consecutivos cada 4 semanas debido a los informes de incremento en toxicidad, incluyendo muertes tóxicas.

Toxicidad pulmonar

Se han reportado eventos similares a Enfermedad pulmonar intersticial (IPD), incluyendo fatalidades, en pacientes que reciben irinotecan (en combinación y como monoterapia) para el tratamiento de cáncer colorrectal y otros tumores sólidos avanzados. En el evento de un inicio agudo de síntomas pulmonares inexplicables nuevos o progresivos, tal como disnea, tos, y fiebre, irinotecan y otros agentes químicos terapéuticos co prescritos deberían interrumpirse dependiendo de la evaluación diagnóstica. En caso de que se diagnostique IPD, irinotecan y otra quimioterapia debería suspenderse e iniciarse el tratamiento apropiado según sea necesario.

Incremento de toxicidad en pacientes con Estatus de desempeño 2

En pacientes que recibían bien sea irinotecan/5-FU/LV o 5- FU/LV en los ensayos clínicos, se observaron tasas más altas de hospitalización, fiebre neutropénica, tromboembolia, suspensión del tratamiento del primer ciclo, y muertes tempranas en pacientes con un estatus de desempeño de línea base de 2 que en pacientes con un estatus de desempeño de línea base de 0 o 1.

Embarazo y lactancia

Categoría D del embarazo

- **La inyección de Hidrocloruro de Irinotecan® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien**

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es empleada durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante la terapia, la paciente deberá ser informada del riesgo potencial para el feto. Mujeres con potencial reproductivo deben ser notificadas de evitar quedar embarazadas mientras reciban la terapia con Irinotecan®.

- Como muchas drogas son excretadas en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas severas en lactantes, es recomendado que la lactancia sea descontinuada cuando esté recibiendo terapia con Irinotecan®.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto. Advierta a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas y utilicen anticoncepción altamente efectiva durante el tratamiento con irinotecan y durante 6 meses después de la dosis final. Advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de irinotecan

Embarazo

Resumen de riesgo

Con base en los hallazgos a partir de estudios en animales y su mecanismo de acción irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles publicados y post mercadeo que reportan el uso de irinotecan en mujeres embarazadas, son insuficientes y se confunden con el uso concomitante de otros medicamentos citotóxicos, para evaluar en cuanto a cualquier riesgo asociado con el medicamento en cuanto a defectos mayores de nacimiento, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En estudios en animales, la administración intravenosa de irinotecan a las ratas y conejos durante el periodo de organogénesis resultó en mortalidad embriofetal y teratogenicidad en animales preñados a exposiciones más bajas que la exposición en humanos con base en AUC a la dosis clínica de 125 mg/m². Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para un feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado antecedente de defectos mayores de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente.

Lactancia

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Irinotecan y sus metabolitos están presentes en la leche humana. No existe ninguna información con respecto a los efectos de irinotecan sobre los lactantes alimentados con leche materna, o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de irinotecan en el niño alimentado con leche materna, se recomienda a las mujeres lactantes no alimentar con leche materna durante el tratamiento con irinotecan y durante 7 días después de la dosis final.

Pacientes femeninas y masculinos con potencial reproductivo

Prueba de embarazo: Verifique el estatus de embarazo en pacientes femeninas de potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con irinotecan.

Anticoncepción: Irinotecan puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Pacientes femeninas: Advierta a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante 6 meses después de la dosis final de irinotecan.

Pacientes masculinos: Debido al potencial de genotoxicidad, advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la dosis final de irinotecan.

Infertilidad

Pacientes femeninas: Con base en los informes post mercadeo, la fertilidad femenina puede verse deteriorada por el tratamiento con irinotecan. Se ha reportado disfunción menstrual a continuación de la administración de irinotecan.

Pacientes masculinos: Con base en los hallazgos a partir de estudios en animales, la fertilidad masculina puede verse deteriorada por el tratamiento con irinotecan.

Población pediátrica y ancianos

- El uso de Irinotecan® en niños, así como en pacientes geriátricos no está establecido.
- La vida media terminal del irinotecan fue 6.0 horas en pacientes que tengan 65 años o más y 5.5 en pacientes menores de 65 años.

Uso geriátrico

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes mayores a 65 años de edad deberían monitorearse de forma cercana debido al mayor riesgo de diarrea tardía en esta población. La dosis inicial de irinotecan en pacientes de 70 años y mayores para el programa de dosificación una vez cada 3 semanas debería ser de 300 mg/m².

Irinotecan no se recomienda para uso en pacientes en diálisis.

Extravasación

Debería tenerse cuidado para evitar extravasación, y el sitio de infusión debería monitorearse en cuanto a signos de inflamación. En caso de ocurrir extravasación, se recomienda enjuagar el sitio con agua estéril y aplicaciones de hielo

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se efectúan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones

adversas observadas, en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de terapia de combinación son: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, mucositis, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, trombocitopenia, astenia, dolor, fiebre, infección, bilirrubina normal y alopecia.

Reacciones adversas comunes ($\geq 30\%$) observadas en estudios clínicos de agentes terapéuticos únicos son: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia, neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), anemia, astenia, fiebre, disminución de peso corporal y alopecia.

Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de Irinotecan. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con exposición al medicamento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han observado eventos isquémicos miocárdicos a continuación de la terapia con irinotecan. Eventos tromboembólicos se han observado en pacientes que reciben irinotecan.

Pancreatitis sintomática y elevación de enzimas pancreáticas asintomática han sido reportadas. Incrementos en niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) se han observado en ausencia de metástasis progresiva del hígado.

Hiponatremia, ha sido reportada principalmente en pacientes con diarrea y vómito.

Se ha reportado disartria transitoria en pacientes tratados con Irinotecan; en algunos casos el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante, o poco después de, la infusión de irinotecan.

La interacción entre Irinotecan y agentes bloqueadores neuromusculares no puede excluirse. Irinotecan presenta actividad anti colinesterasas, la cual puede prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular de suxametonio y el bloqueo neuromuscular de medicamentos no despolarizantes puede ser antagonizado.

Sangre

- **La neutropenia es frecuente y una limitante tóxica de la dosis del irinotecan 10. Neutropenia es observada en más pacientes grado 3 o 4 en más de 33% tratados semanalmente con 100 mg/m².**
- **Trombocitopenia y anemia son generalmente menos frecuentes y no severas. Como sea, las transfusiones sanguíneas son dadas en aproximadamente en 10% de 304 pacientes de estudios clínicos.**
- **El nadir de leucocitos ha ocurrido en los días del 21 al 29 durante la administración intravenosa semanalmente y la recuperación es evidente por los días del 27 al 34.**
- **Eosinofilia es observada en más de un tercio de los pacientes durante la terapia.**

Gastrointestinales

- **La diarrea es una limitante tóxica de la dosis durante la terapia con irinotecan. Este puede inducir formas tempranas o tardías de diarrea. Calambres abdominales, náusea, vómitos, diaforesis y anorexia puede preceder al establecimiento de la diarrea.**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pretratamiento con ondansetron más difenildramina puede ser útil en prevenir los síntomas gastrointestinales.

La diarrea temprana puede ser mediada por un mecanismo colinérgico. El incremento de la formación de su metabolito activo SN-38 puede también contribuir o causar diarrea.

La diarrea severa es usualmente transitoria, puede ser aminorada administrando atropina. La información sugiere que el establecimiento de la diarrea (puede ser prolongada, puede llevar a deshidratación y desbalance electrolítico, y puede amenazar la vida) es debido a un mecanismo secretorio, posiblemente hay una alteración de las células del epitelio intestinal relacionada a la droga. El reemplazo de líquidos electrolíticos es esencial. Debe ser cuidadosamente monitoreada, tratada prontamente con loperamida como un bloqueador del mecanismo secretor. Si una diarrea tardía grado III o IV ocurre tomando como criterio NCL., la inyección de Irinotecan® deberá ser retrasada hasta que se recupere y las dosis subsecuentes deberán ser reducidas.

Sistema Cardiovascular

- **Ruborización es reportada pero generalmente no requiere tratamiento.**

Sistema Nervioso Central:

- **Insomnio y vértigo están reportados. El vértigo puede ser secundario a hipotensión ortostática o a deshidratación.**

Riñón/Genitourinario

- **Fallo renal relacionado a la diarrea ya que induce hipoperfusión renal ha ocurrido ocasionalmente.**

Hígado

- **Elevación de las transaminasas séricas y bilirrubina ha sido observada en más del 25% de los pacientes.**
- **Elevación de las enzimas hepáticas por NCL grado 3 o 4 es usualmente visto en < 10% y típicamente en pacientes con metástasis hepáticas.**

Respiratorio

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Toxicidad pulmonar, frecuentemente descrita como neumonitis, ha sido reportada infrecuentemente en pacientes con SCLC o NSCLC. Síntomas de disnea al esfuerzo pueden ocurrir.**
- **La terapia con corticosteroides ha producido resultados equivocados.**
- **La eosinofilia ha precedido la ocurrencia de toxicidad pulmonar en muchos pacientes.**

General

- **La alopecia ha sido observada en el 12% al 70% de los pacientes.**
 - **Rash cutáneo y dolor se reportan en el sitio de la infusión.**
 - **Una constelación de síntomas parecidos al síndrome colinérgico han sido descritos en pacientes tratados con irinotecan. La mayoría de síntomas responden a la atropina subcutánea (0.25 a 0.5 mg).**
 - **Puede ocurrir astenia, fiebre y dolor abdominal**
- Nuevas interacciones**

INTERACCIONES CON DROGAS

- **El efecto adverso de la inyección de Irinotecan®, como mielosupresión y diarrea, se espera que sean exacerbados por otros agentes antineoplásicos que tengan efectos adversos similares.**
- **Los pacientes que han recibido previamente radiación abdominal o pélvica, o ambos, tienen un riesgo incrementado de mielosupresión seguida la administración.**
- **Ha sido reportada linfocitopenia. Es posible que la administración de dexametasona como profilaxis antiemética pueda haber incrementado la probabilidad de este efecto. Como sea, infecciones oportunistas severas no han sido observadas.**
- **Hiperglucemia ha sido observada en pacientes con historia de diabetes mellitus o evidencia de intolerancia a la glucosa previo a la administración de inyección de Irinotecan®.**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- La incidencia de acatisia en ensayos clínicos fue mayor en pacientes (8.5%, 4/47) cuando proclorperaniza fue administrada el mismo día que irinotecan, que cuando estas drogas fueron dadas en días separados (1.3%, 1/80).
- Los pacientes que reciben quimioterapia inmunosupresiva no deben ser vacunados con vacunas vivas debido a que hay un riesgo incrementado de infección.

5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV):

En un estudio clínico de fase 1 que involucraba irinotecan, 5- fluorouracilo (5-FU), y leucovorina (LV) en 26 pacientes con tumores sólidos, la disposición de irinotecan no se alteró de forma sustancial cuando los medicamentos fueron coadministrados. Aunque Cmax y AUC0-24 de SN-38, el metabolito activo, se redujeron (en 14% y 8%, respectivamente) cuando irinotecan fue seguido por la administración de 5-FU y LV en comparación con cuando irinotecan se suministró solo, esta secuencia de administración se utilizó en los ensayos de combinación y se recomienda. Los estudios formales de interacción de medicamentos in vivo o in vitro para evaluar la influencia de irinotecan sobre la disposición de 5-FU y LV no se han efectuado.

Fuertes inductores de CYP3A4

La exposición a irinotecan o su metabolito activo SN-38 se reduce sustancialmente en pacientes adultos y pediátricos que reciben de forma concomitante los anticonvulsivos inductores de la enzima CYP3A4, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o hierba de San Juan. La dosis inicial apropiada para los pacientes que toman estos u otros inductores fuertes tales como rifampina y rifabutina no se ha definido. Considere la sustitución de terapias no inductoras de enzimas por lo menos 2 semanas antes del inicio de la terapia con irinotecan. No administre fuertes inductores de CYP3A4 con irinotecan a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica.

Fuertes inhibidores de CYP3A4 o UGT1A1

Irinotecan y su metabolito activo, SN-38, se metabolizan por medio de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 humano (CYP3A4) y uridina difosfato-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), respectivamente. Los pacientes que reciben ketoconazol concomitante, un inhibidor de CYP3A4 y UGT1A1, han incrementado la exposición a irinotecan y su metabolito activo SN-38. La coadministración de irinotecan con otros inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) o UGT1A1 (por

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ejemplo, atazanavir, gemfibrozil, indinavir) puede incrementar la exposición sistémica a irinotecan o SN-38. Suspender los inhibidores fuertes de CYP3A4 por lo menos 1 semana antes del inicio de la terapia con irinotecan. No administre inhibidores fuertes de CYP3A4 o UGT1A1 con irinotecan a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Junio-2022 allegado mediante radicado No. 20221119501.

**3.1.9.12 ULTIVA INYECTABLE 5 MG
 ULTIVA INYECTABLE 2 MG**

Expediente : 209803 / 209802
Radicado : 20221022080 / 20221022073
Fecha : 01/02/2022
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S.

Composición:

- Cada frasco vial contiene remifentanilo clorhidrato, equivalente a remifentanilo 5 mg
- Cada frasco vial contiene remifentanilo clorhidrato equivalente a remifentanilo base 2,00000 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Ultiva se indica como un agente analgésico para usarse durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general durante procedimientos quirúrgicos, con inclusión de la cirugía cardíaca, así como para la continuación de la analgesia en el período postoperatorio inmediato, bajo vigilancia cercana, durante la transición a una analgesia de acción más prolongada. Ultiva se indica para proveer analgesia y sedación a pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente.

Contraindicaciones:

como la formulación contiene glicina, ultiva está contraindicado para uso epidural e intratecal. Ultiva se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la preparación, y otros análogos del fentanilo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Ultiva sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de los efectos adversos esperados de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardíaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida.

Como ocurre con todos los opioides, ultiva no se recomienda para emplearse como único agente en anestesia general.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los opioides de una clase diferente pueden presentar una reacción de hipersensibilidad después de la administración de ultiva. Debe tenerse precaución antes de administrar remifentanil en esos pacientes.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Rigidez muscular - prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas puede producirse rigidez muscular. Como sucede con otros opioides, la incidencia de la rigidez muscular está relacionada con la dosis y velocidad de administración. Por tanto, las infusiones en bolo deben administrarse durante períodos no menores de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por ultiva debe tratarse en el contexto del trastorno clínico de los pacientes, con medidas de soporte apropiadas.

La rigidez muscular excesiva que ocurre durante la inducción de la anestesia debe tratarse con la administración de un agente bloqueador neuromuscular o agentes hipnóticos adicionales, o ambas cosas. La rigidez muscular que se observa durante el uso de ultiva como un analgésico, puede tratarse suspendiendo o disminuyendo la velocidad de administración de ultiva. La resolución de la rigidez muscular después de la suspensión de la infusión de ultiva se produce en el transcurso de unos minutos.

En forma alternativa se puede administrar un antagonista opioide, aunque esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del ultiva.

Depresión respiratoria - tratamiento:

Como sucede con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña con depresión respiratoria de grado muy manifiesto. Por tanto, ultiva solamente debe usarse en

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



áreas en las cuales se disponga de servicios para vigilar y atender depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse en forma apropiada, incluyendo la reducción de 50% en la velocidad de la infusión, o su suspensión temporal. A diferencia de otros análogos del fentanilo, no se ha visto que ultiva cause depresión respiratoria recurrente, aún después de una administración prolongada. Sin embargo, como existen muchos factores que pueden afectar la recuperación postoperatoria, es importante asegurar que se hayan alcanzado la consciencia plena y la ventilación espontánea adecuada antes que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

La hipotensión y la bradicardia pueden tratarse con la reducción de la velocidad de la infusión de ultiva, o la dosis de anestésicos concurrentes, o mediante el uso de líquidos intravenosos, agentes vasopresores o anticolinérgicos, según sea apropiado.

Es posible que los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada, sean más sensibles a los efectos cardiovasculares del ultiva

Desaparición rápida de acción

Debido a la neutralización muy rápida del ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de 5 a 10 minutos después de la discontinuación de ultiva. En los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos antes, o inmediatamente después de la discontinuación de ultiva. Debe permitirse que transcurra un tiempo suficiente para alcanzar el efecto máximo del analgésico de acción más prolongada. La elección del analgésico debe ser apropiada para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de cuidados postoperatorios.

Suspensión del tratamiento

Al suspender abruptamente el tratamiento, en especial después de la administración de remifentanil durante periodos prolongados, con poca frecuencia se han reportado síntomas, incluyendo taquicardia, hipertensión y agitación. Cuando se han presentado estos síntomas, ha sido beneficioso reintroducir la infusión y disminuir progresivamente su uso.

Administración inadvertida

Puede persistir una cantidad de ultiva en el espacio muerto de la línea i.v., o en la cánula, o en ambos sitios, suficiente para causar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular, si la línea se somete a una descarga copiosa de líquidos i.v., u otros fármacos. Esto se puede evitar administrando ultiva en una línea i.v., de flujo rápido, o dedicada que sea

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



limpiada adecuadamente de fármaco residual, o que se retire al suspenderse la administración de ultiva.

Farmacodependencia

Como ocurre con otros opioides ultiva puede producir dependencia.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión v.Ago2018 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión Nov2018 allegado mediante radicado inicial
- Modificación de Propiedades farmacológicas

Nueva dosificación

Ultiva® debe administrarse únicamente en servicios completamente equipados para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, y por personas capacitadas específicamente para usar fármacos anestésicos y reconocer y tratar las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, con inclusión de la reanimación respiratoria y cardíaca. Tal capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y una ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Ultiva® deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado a una línea I.V., de flujo rápido, o a través de una línea I.V. dedicada especialmente. Esta línea de infusión debe estar conectada a la cánula venosa, o estar cerca de la misma y preparada para minimizar la posibilidad de un espacio muerto (ver sección 6.6. para obtener información adicional, que incluye tablas con ejemplos de velocidades de infusión por peso corporal, para ayudar a titular Ultiva® según las necesidades anestésicas del paciente).

Ultiva® también se puede administrar mediante infusión controlada por objetivo (TCI) con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético de Minto con covariables para la edad y la masa corporal magra (LBM).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe tener cuidado, tanto en evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión, como al limpiar las líneas para retirar los residuos de Ultiva® después de su uso.

Ultiva® sólo debe utilizarse vía intravenosa, por lo cual no se debe administrar mediante inyección epidural o intratecal.

Dilución

Ultiva® se puede diluir más después de la reconstitución (ver secciones 6.4 y 6.6 para las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido y los diluyentes recomendados).

Para infusión controlada manualmente, Ultiva® se puede diluir a concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de 1 año o más).

Para TCI, la dilución recomendada de Ultiva® es de 20 a 50 microgramos / ml.

(Ver sección 6.6 para obtener información adicional, incluidas tablas para ayudar a ajustar Ultiva® a las necesidades anestésicas del paciente).

Anestesia general

La administración de Ultiva® debe individualizarse en función de la respuesta del paciente. En la sección 4.2.2 a continuación se proporcionan pautas de dosificación específicas para pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Adultos

Administración por infusión controlada manualmente

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites de la dosis:
DIRECTRICES PARA LA DOSIFICACIÓN EN ADULTOS

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INDICACIÓN	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Rango Inicial	Rango
Inducción de anestesia	1 Administrar durante no menos de 30 segundos	0.5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nitroso (66 %)	0.5 a 1	0.4	0.1 a 2
• Isoflurano (Dosis inicial 0,5 MAC)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
• Propofol (Dosis inicial 100 microgramos/Kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2

Cuando se administra con infusión en bolo en la inducción, Ultiva® debe administrarse durante un lapso no inferior a 30 segundos.

Administrado a las dosis recomendadas anteriormente, Ultiva® reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Medicación concomitante).

Inducción de la anestesia: En la inducción de la anestesia, Ultiva® debe administrarse con una dosis estándar de un agente hipnótico, como propofol, tiopentona o isoflurano. Ultiva® puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 microgramos/Kg/min, con o sin una infusión en bolo inicial de 1 microgramo/Kg, durante un lapso no inferior a 30 segundos. Si ha de realizarse una intubación endotraqueal después de transcurrir más de 8 a 10 minutos a partir de la iniciación de la infusión Ultiva™, entonces no es necesario practicar una infusión en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Después de la intubación endotraqueal, es necesario disminuir la velocidad de infusión de Ultiva®, de acuerdo a la técnica anestésica y en la forma indicada en la tabla de arriba. Debido a la rápida iniciación y corta duración de la acción del Ultiva®, la velocidad de administración durante la anestesia puede titularse ascendentemente, en incrementos de 25% a 100%, o descendentemente, en reducciones de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, para alcanzar el nivel deseado de respuesta mu-opioide. En respuesta a una anestesia ligera, es posible administrar infusiones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas (p.ej., anestesia con mascarilla laríngea): La anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas, es probable que ocurra una depresión respiratoria. Es necesario tener un cuidado especial al ajustar la dosis a los requerimientos del paciente, ya que puede requerirse un soporte ventilatorio. La velocidad inicial de infusión recomendada para analgesia complementaria en pacientes anestesiados, y en respiración espontánea es de 0,04 microgramos/Kg/min titulados hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado límites de velocidades de infusión de 0,025 a 0,1 microgramos/Kg/min. No se recomiendan inyecciones en bolo en pacientes anestesiados y en respiración espontánea.

Ultiva® no debe usarse como analgésico en procedimientos en los que los pacientes permanecen conscientes o no reciben ningún apoyo en las vías respiratorias durante el procedimiento.

Medicación concomitante: Ultiva® disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos o benzodiazepinas, requeridos para la anestesia (ver sección 4.5). Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: Isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam, han sido reducidas hasta en un 75 %, cuando se emplean concurrentemente con remifentanilo.

Directrices para la discontinuación/continuación dentro del periodo posoperatorio inmediato: Debido al muy rápido efecto de acción de Ultiva®, no se presentará actividad opioide residual dentro de un lapso de 5 a 10 minutos después de su discontinuación. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos de manera previa, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva®. Se debe permitir que transcurra un tiempo suficiente para que se alcance el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección del analgésico debe ser adecuada, según el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria.

Se debe tener cuidado para evitar la administración accidental de Ultiva que permanezca en vías intravenosas y cánulas (ver sección 4.4).

En el caso de que no se haya establecido una analgesia de acción más prolongada antes del final de la cirugía, puede ser necesario continuar con Ultiva para mantener la analgesia durante el período posoperatorio inmediato hasta que la analgesia de acción más prolongada haya alcanzado su efecto máximo.

En la sección 4.2.3 a continuación se proporciona orientación sobre la administración de analgesia y sedación en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los pacientes que se encuentran respirando espontáneamente, la velocidad de infusión de Ultiva® debe disminuirse inicialmente a una tasa de 0.1 microgramos/Kg/min. Posteriormente, la velocidad de infusión puede aumentarse o reducirse, en no más de 0,025 microgramos/Kg/min cada 5 minutos, con el fin de equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Ultiva® sólo debe emplearse en un servicio completamente equipado para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, bajo estrecha supervisión de personas capacitadas específicamente en el reconocimiento y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Ultiva® para tratar el dolor durante el período postoperatorio en pacientes que estén respirando espontáneamente.

Administración por infusión controlada por objetivo Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Ultiva® TCI debe usarse en asociación con un agente hipnótico intravenoso o por inhalación durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (consulte la tabla en Guía de dosificación para adultos en 4.2.1.1). En asociación con estos agentes, generalmente se puede lograr una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y la cirugía con concentraciones objetivo de remifentanilo en sangre que oscilan entre 3 y 8 nanogramos/ml. Ultiva® debe ajustarse a la respuesta individual del paciente. Para procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes, pueden ser necesarias concentraciones sanguíneas objetivo de hasta 15 nanogramos/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomendó anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (consulte la Tabla y la subsección de medicación concomitante en 4.2.1.1).

Para obtener información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre alcanzadas con la perfusión controlada manualmente, consulte la Tabla 6.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de TCI para la anestesia ventilatoria espontánea.

Directrices para la discontinuación/continuación en el período posoperatorio inmediato: al final de la cirugía, cuando se detiene la infusión de TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea regrese a concentraciones calculadas de remifentanilo en la región de 1 a 2 nanogramos / ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la cirugía con analgésicos de acción más prolongada (ver Directrices para la interrupción en Administración por infusión controlada manualmente en la sección 4.2.1.1).

Como no hay datos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva® por TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

La coadministración de Ultiva y un agente anestésico intravenoso para la inducción de la anestesia no se ha estudiado en detalle y, por lo tanto, no se recomienda.

Ultiva TCI no se ha estudiado en pacientes pediátricos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI en estos pacientes.

Cuando se administra mediante inyección en bolo, Ultiva debe administrarse durante no menos de 30 segundos. La cirugía no debe comenzar hasta al menos 5 minutos después del inicio de la perfusión de Ultiva, si no se ha administrado una dosis en bolo simultánea. Para la administración única de óxido nitroso (70%) con Ultiva, las velocidades de perfusión de mantenimiento típicas deben estar entre 0,4 y 3 microgramos / kg / min y, aunque no se han estudiado específicamente, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos / kg / min es una tasa de inicio adecuada. Se debe controlar a los pacientes pediátricos y ajustar la dosis a la profundidad de analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

Inducción de la anestesia: No se recomienda el uso de remifentanilo para la inducción de la anestesia en pacientes de 1 a 12 años ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Mantenimiento de la anestesia: Las siguientes dosis de Ultiva son recomendadas para el mantenimiento de la anestesia:

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos /kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/Kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Halotano (Dosis inicial 0,3 MAC)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (Dosis inicial 0,3 MAC)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (Dosis inicial 0,5 MAC)	1	0.25	0.06 a 0.9

*coadministrado con óxido nitroso / oxígeno en una proporción de 2: 1

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tal razón, el isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse en la forma recomendada arriba, para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para las recomendaciones posológicas para el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos de los enumerados en la tabla con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos: medicación concomitante).

Directrices para el manejo del paciente en el período posoperatorio inmediato / Establecimiento de analgesia alternativa antes de suspender Ultiva: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción. Para aquellos pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa dolor posoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de suspender Ultiva. Debe dejarse un tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección del (de los) agente (s), la dosis y el momento de administración deben planificarse con anticipación y adaptarse individualmente para que sean apropiados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria previsto (ver sección 4.4).

Neonatos y lactantes (de edad menor a 1 año)

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos con remifentanilo en recién nacidos y lactantes (menores de 1 año; ver sección 5.1). El perfil farmacocinético de remifentanilo en recién nacidos / lactantes (menores de 1 año) es comparable al observado en adultos después de la corrección de las diferencias de peso corporal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a que no hay datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva para este grupo de edad.

Uso para anestesia intravenosa total (TIVA): Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos de remifentanilo de TIVA en lactantes (ver sección 5.1). Sin embargo, no hay datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones posológicas.

Anestesia cardiaca

Administración por Infusión Controlada Manualmente

DIRECTRICES DE DOSIFICACIÓN PARA ANESTESIA CARDIACA

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INDICACIÓN	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/Kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Inducción de anestesia	No se recomienda	1	--
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
• Isoflurano (Dosis inicial 0.4 MAC)	0.5 a 1	1	0.003 a 4
• Propofol (Dosis inicial 50 microgramos/Kg/min)	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria, previa a la extubación	No se recomienda	1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia: Después de la administración de hipnótico para lograr la pérdida de la consciencia, Ultiva® se debe administrar a una velocidad inicial de infusión de 1 microgramo/Kg/min. En los pacientes quirúrgicos cardiacos no se recomienda el uso de infusiones en bolo de Ultiva® durante la inducción. No se debe practicar intubación endotraqueal durante un lapso de cuando menos 5 minutos después de iniciarse la infusión.

Período de mantenimiento de la anestesia: Después de la intubación endotraqueal, la velocidad de infusión de Ultiva® se puede ajustar hacia arriba en incrementos del 25% al 100%, o hacia abajo en decrementos del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos según las necesidades del paciente. También se pueden administrar dosis suplementarias en bolo lento, administradas durante no menos de 30 segundos, cada 2 a 5 minutos, según sea necesario. Los pacientes cardíacos de alto riesgo, como aquellos con función ventricular deficiente o sometidos a cirugía valvular, deben recibir una dosis máxima en bolo de 0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones posológicas también se aplican durante la circulación extracorpórea hipotérmica (ver sección 5.2).

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tanto, se deben administrar isoflurano y Propofol en la forma que se recomienda arriba, para evitar una profundidad excesiva en la anestesia. No se dispone de datos para recomendaciones posológicas para el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos de los enumerados en la tabla con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Medicación concomitante).

Directrices para el manejo posoperatorio del paciente

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Continuación de Ultiva postoperatoria extubación para proporcionar analgesia antes de la extubación: Se recomienda que la infusión de Ultiva® se mantenga a la velocidad intraoperatoria final, durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Al llegar a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe vigilarse estrechamente, y la velocidad de la infusión de Ultiva® ajustarse, para cubrir los requerimientos individuales del paciente (ver sección 4.2.3 para obtener más información sobre el tratamiento de los pacientes en cuidados intensivos).

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la discontinuación: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción. Antes de suspender Ultiva, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con suficiente antelación para permitir que se establezcan los efectos terapéuticos de estos agentes. Por tanto, se recomienda planificar la elección del agente o agentes, la dosis y el momento de administración antes de retirar al paciente del ventilador.

Directrices para la discontinuación de Ultiva: debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, se han notificado casos de hipertensión, escalofríos y dolores en pacientes cardíacos inmediatamente después de la interrupción de Ultiva (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de que ocurran, se debe establecer una analgesia alternativa adecuada (como se describe anteriormente), antes de interrumpir la infusión de Ultiva. La velocidad de infusión debe reducirse en decrementos del 25% en intervalos de al menos 10 minutos hasta que se interrumpa la perfusión. Durante la discontinuación del ventilador, la infusión de Ultiva no debe aumentarse y solo debe producirse una titulación descendente, complementada según sea necesario con analgésicos alternativos. Los cambios hemodinámicos como la hipertensión y la taquicardia deben tratarse con agentes alternativos según corresponda.

Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, se debe vigilar cuidadosamente al paciente. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria con estos agentes.

Administración por infusión controlada por objetivo

Inducción y mantenimiento de la anestesia: Ultiva TCI debe usarse en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o inhalatoria durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (ver la tabla en Directrices posológicas para anestesia cardíaca en 4.2.2). En asociación con estos agentes, la analgesia adecuada para la cirugía cardíaca generalmente se logra en el extremo superior del rango de concentraciones de remifentanilo en sangre diana utilizadas para procedimientos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



quirúrgicos generales. Tras la titulación de remifentanilo según la respuesta individual del paciente, se han utilizado en estudios clínicos concentraciones en sangre de hasta 20 nanogramos / ml. A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomienda anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (consulte la Tabla y la subsección de medicación concomitante en 4.2.2).

Para obtener información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre alcanzadas con la perfusión controlada manualmente, consulte la Tabla 6.

Directrices para la interrupción / continuación en el período posoperatorio inmediato: al final de la cirugía, cuando se detiene la infusión de TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea regrese a concentraciones calculadas de remifentanilo en la región de 1 a 2 nanogramos / ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada (ver Pautas para la interrupción en Administración por infusión controlada manualmente en la sección 4.2.2).

Como no hay datos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria.

Uso en cuidados intensivos

Ultiva® puede usarse para proporcionar analgesia en pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente. Se deben agregar agentes sedantes según corresponda. Ultiva® se ha estudiado en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica en ensayos clínicos bien controlados durante hasta tres días. Como los pacientes no se estudiaron más allá de tres días, no se ha establecido ninguna evidencia de seguridad y eficacia para tratamientos más prolongados. Por tanto, no se recomienda el uso de Ultiva durante una duración del tratamiento superior a 3 días.

Ultiva TCI no se ha estudiado en pacientes de cuidados intensivos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI en estos pacientes.

En adultos, se recomienda que Ultiva® se inicie a una velocidad de infusión de 0,1 microgramos/Kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/Kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de la infusión se debe titular con incrementos de 0,025 microgramos/Kg/min (1.5 microgramos/kg/h), para alcanzar el nivel deseado de analgesia y sedación. Se debe permitir que transcurra un período de cuando menos 5 minutos entre los ajustes de las dosis. El nivel de analgesia y sedación debe vigilarse cuidadosamente,

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



reevaluarse regularmente, y la velocidad de infusión de Ultiva® debe ajustarse de acuerdo a la situación que exista. Si se alcanza una velocidad de infusión de 0,2 microgramos/Kg/min (12 microgramos/kg/h) y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda que se inicie la dosificación con un agente sedante apropiado (ver abajo). La dosis del agente sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Pueden hacerse aumentos adicionales a la velocidad de la infusión de Ultiva®, en incrementos de 0,025 microgramos/Kg/min (1.5 microgramos/kg/h), si se requiere analgesia adicional.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites típicos de dosis para proporcionar analgesia y sedación en pacientes individuales:

DIRECTRICES DE DOSIFICACIÓN PARA USO DE ULTIVA EN SITUACIONES DE CUIDADOS INTENSIVOS

INFUSIÓN CONTINUA microgramos/Kg/min (microgramos/kg/h)	
Velocidad inicial	Limites
0.1 (0.6) a 0.15 (9)	0.006 (0.36) a 0.74 (44.4)

No se recomiendan dosis en bolo de Ultiva® en situaciones de cuidados intensivos.

El uso de Ultiva® reducirá los requerimientos de dosificación de cualesquier agentes sedantes concomitantes. Las dosis iniciales típicas de agentes sedantes, si se requieren, se proporcionan a continuación:

DOSIS INICIAL RECOMENDADA DE AGENTES SEDANTES, SI SE REQUIEREN

Agentes sedantes	Bolo (mg/Kg)	Infusión (mg/Kg/h)
Propofol	Hasta 0.5	0.5
Midazolam	Hasta 0.03	0.03

Para permitir la titulación por separado de agentes respectivos, los agentes sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de infusión.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes: Puede requerirse un aumento en la velocidad de la infusión de Ultiva®, para proporcionar una cobertura analgésica adicional, en los pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes o dolorosos, o ambos, como la aspiración endotraqueal, aplicación de apósitos a heridas y fisioterapia. Se recomienda mantener una velocidad de infusión de Ultiva™ de cuando menos 0,1 microgramos/Kg/min (6 microgramos/kg/h), durante cuando menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Pueden practicarse ajustes adicionales en la dosis cada 2 a 5 minutos, en incrementos de 25% a 50%, en anticipación

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



o en respuesta a un requerimiento adicional de analgesia. Se ha administrado una velocidad media de infusión de 0,25 microgramos/Kg/min (15 microgramos/kg/h), máximo de 0,75 microgramos/Kg/min (45 microgramos/kg/h), para proporcionar anestesia adicional durante procedimientos estimulantes.

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de Ultiva: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción, independientemente de la duración de la infusión. Tras la administración de Ultiva, se debe considerar la posibilidad de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto, antes de interrumpir Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Estos agentes deben administrarse con suficiente antelación para permitir que se establezcan los efectos terapéuticos de estos agentes. La gama de opciones para la analgesia incluye analgésicos orales, intravenosos o regionales de acción prolongada controlados por la enfermera o el paciente. Estas técnicas siempre deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente, ya que se reduce la infusión de Ultiva. Se recomienda que la elección del agente o agentes, la dosis y el momento de administración se planifiquen antes de interrumpir Ultiva.

Existe la posibilidad de que se desarrolle tolerancia con el tiempo durante la administración prolongada de agonistas mu- opioides.

Directrices para la extubación y la interrupción de Ultiva: Con el fin de asegurar una salida sin problemas de un régimen basado en Ultiva, se recomienda que la velocidad de perfusión de Ultiva se ajuste en etapas a 0,1 microgramos / kg / min (6 microgramos / kg / h) durante un período de hasta 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de la infusión debe disminuirse en reducciones de 25 %, a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que se suspenda la infusión. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de Ultiva® no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de Ultiva, la cánula intravenosa debe limpiarse o retirarse para evitar una administración inadvertida posterior.

Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, se debe vigilar cuidadosamente al paciente. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes de cuidados intensivos menores de 18 años ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes de cuidados intensivos con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes en las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los que se someten a terapia de reemplazo renal; sin embargo, el aclaramiento del metabolito del ácido carboxílico se reduce en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales de pacientes

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Anestesia general: La dosis inicial de remifentanilo administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos, y titularse de acuerdo a la necesidad individual del paciente, ya que se ha visto un aumento en la sensibilidad a los efectos farmacológicos de remifentanilo en esta población de pacientes. Este ajuste de la dosis aplica para su uso en todas las fases de la anestesia, con inclusión de la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Debido a la mayor sensibilidad de los pacientes de edad avanzada a Ultiva, cuando se administra Ultiva por TCI en esta población, la concentración objetivo inicial debe ser de 1,5 a 4 nanogramos / ml con titulación posterior a la respuesta.

Anestesia cardiaca: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

Cuidados intensivos: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.3).

Pacientes obesos

Para la infusión controlada manualmente, se recomienda que en pacientes obesos la dosis de Ultiva se reduzca y se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento y el volumen de distribución de remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Con el cálculo de la masa corporal magra (LBM) utilizado en el modelo de Minto, es probable que la LBM se subestime en pacientes femeninas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² y en pacientes masculinos con IMC superior a 40 kg/m². Para evitar una subdosificación en estos pacientes, el remifentanilo TCI debe ajustarse cuidadosamente a la respuesta individual.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Insuficiencia renal

Sobre la base de las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes de cuidados intensivos.

Insuficiencia hepática

Los estudios realizados con un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática no justifican ninguna recomendación posológica especial. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanilo (ver sección 4.4). Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y la dosis de remifentanilo debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Neurocirugía

La experiencia clínica limitada en los pacientes sometidos a neurocirugía no ha mostrado que se requieran recomendaciones especiales de dosificación.

Pacientes con ASA III/IV

Anestesia general: Como debe esperarse que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes sean más pronunciados en los pacientes con ASA III/IV, debe tenerse precaución en la administración de Ultiva® en esta población. Por tanto, se recomienda reducción de la dosis inicial y titulación subsiguiente hasta lograr el efecto. En pacientes pediátricos, no hay datos suficientes para hacer una recomendación posológica.

Para TCI, se debe utilizar un objetivo inicial más bajo de 1,5 a 4 nanogramos / ml en pacientes con ASA III o IV y posteriormente se debe ajustar a la respuesta.

Anestesia cardiaca: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

Nuevas contraindicaciones

Como la glicina está presente en la formulación, Ultiva está contraindicado para uso epidural e intratecal.

Hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ultiva está contraindicado para su uso como único agente para la inducción de la anestesia

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Ultiva® sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardíaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida. No se recomienda el uso de Ultiva en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica durante una duración del tratamiento superior a 3 días.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los opioides de una clase diferente pueden presentar una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Ultiva®. Debe tenerse precaución antes de administrar Remifentanilo en esos pacientes.

Compensación rápida de acción / transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción de Ultiva. Para aquellos pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa dolor posoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de suspender Ultiva. Se debe considerar la posibilidad de tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados cuando se utiliza en la Unidad de Cuidados Intensivos. Antes de suspender Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos. Debe dejarse un tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección del (de los) agente (s), la dosis y el momento de administración deben planificarse con anticipación y adaptarse individualmente para que sean apropiados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria previsto. Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, el beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria con estos agentes.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados.

El uso concomitante de Ultiva y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Ultiva concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Descontinuación del tratamiento

Los síntomas posteriores a la retirada de Ultiva, como taquicardia, hipertensión y agitación, se han notificado con poca frecuencia tras la interrupción brusca, especialmente después de la administración prolongada de más de 3 días. Cuando se informó, la reintroducción y la disminución gradual de la infusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de Ultiva en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica para una duración del tratamiento superior a 3 días.

Administración inadvertida

Puede haber una cantidad suficiente de Ultiva en el espacio muerto de la vía intravenosa y / o la cánula para causar depresión respiratoria, apnea y / o rigidez muscular si la vía se purga con líquidos intravenosos u otros medicamentos. Esto puede evitarse administrando Ultiva en una vía intravenosa de flujo rápido o mediante una vía intravenosa dedicada que se retira cuando se suspende Ultiva.

Rigidez muscular: prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas, puede producirse rigidez muscular. Al igual que con otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por lo tanto, las inyecciones en bolo deben administrarse durante no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente con las medidas de apoyo adecuadas, incluido el soporte ventilatorio. La rigidez muscular excesiva que se produce durante la inducción de la anestesia debe tratarse mediante la administración de un agente bloqueante neuromuscular y / o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede tratarse interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo. La resolución de la rigidez muscular después de suspender la infusión de remifentanilo ocurre en minutos. Alternativamente, se puede administrar un antagonista opioide, sin embargo, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanilo.

Depresión respiratoria: prevención y tratamiento

Como ocurre con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña de una depresión respiratoria marcada. Por lo tanto, remifentanilo solo debe usarse en áreas donde se disponga de instalaciones para monitorear y tratar la depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse de forma adecuada, incluida la reducción de la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



velocidad de perfusión en un 50% o la interrupción temporal de la perfusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, no se ha demostrado que remifentanilo cause depresión respiratoria recurrente incluso después de una administración prolongada. Sin embargo, dado que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante asegurarse de que se logre la plena conciencia y la ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de efectos cardiovasculares como hipotensión y bradicardia (ver sección 4.8), que en raras ocasiones pueden provocar asistolia / paro cardíaco, puede reducirse reduciendo la velocidad de perfusión de Ultiva o la dosis de anestésicos concurrentes o utilizando líquidos intravenosos, vasopresores o agentes anticolinérgicos según corresponda.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanilo.

Recién nacidos / bebés

Se dispone de datos limitados sobre el uso en neonatos / lactantes menores de 1 año (ver secciones 4.2.1.3 y 5.1).

Abuso de drogas

Como ocurre con otros opioides, el remifentanilo puede producir dependencia.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes asociadas con remifentanilo son extensiones directas de la farmacología agonista mu- opioide. Estos eventos adversos se resuelven minutos después de suspender o disminuir la velocidad de administración de remifentanilo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias siguientes se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Inmune	Rara	Se han notificado reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, en pacientes que reciben remifentanilo junto con uno o más agentes anestésicos.
Trastornos Psiquiátricos	Desconocida	Dependencia de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Rigidez del músculo esquelético
	Rara	Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)
	Desconocida	Convulsiones
Trastornos Cardiacos	Frecuente	Bradicardia
	Rara	Se ha informado asistolia / paro cardíaco, generalmente precedido por bradicardia, en pacientes que reciben remifentanilo junto con otros agentes anestésicos.
	Desconocida	Bloqueo auriculoventricular
Trastornos Vasculares	Muy Frecuente	Hipotensión
	Frecuente	Hipertensión postoperatoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Depresión respiratoria aguda, apnea.
	Poco Frecuente	Hipoxia
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuente	Náuseas, vómitos
	Poco Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
Trastornos generales y del sitio de administración	Frecuente	Estremecimientos postoperatorios
	Poco Frecuente	Dolores postoperatorios
	Desconocida	Tolerancia a las drogas

Descontinuación del tratamiento

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado con poca frecuencia síntomas tras la retirada de remifentanilo, como taquicardia, hipertensión y agitación, tras la interrupción brusca, especialmente tras la administración prolongada de más de 3 días (ver sección 4.4).

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

Ultiva® no se metaboliza por la plasmacolinesterasa, por lo cual no se anticipan interacciones con fármacos metabolizados por esta enzima.

Como sucede con otros opioides, remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de anestésicos I.V., e inhalados, y benzodiazepinas requeridas para la anestesia (ver sección 4.2. Posología y Método de Administración, Anestesia general: adultos, pacientes pediátricos y cirugía cardíaca). Si no se reducen las dosis de fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, es posible que los pacientes experimenten un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas con estos agentes.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Los efectos cardiovasculares de Ultiva® (hipotensión y bradicardia), se pueden exacerbar en los pacientes que reciben concomitantemente fármacos depresores cardiacos, como betabloqueadores y agentes bloqueadores del canal del calcio.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Nueva dosificación

Ultiva® debe administrarse únicamente en servicios completamente equipados para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, y por personas capacitadas específicamente para usar fármacos anestésicos y reconocer y tratar las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, con inclusión de la reanimación respiratoria y cardiaca. Tal capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y una ventilación asistida.

Las infusiones continuas de Ultiva® deben administrarse mediante un dispositivo de infusión calibrado a una línea I.V., de flujo rápido, o a través de una línea I.V. dedicada especialmente. Esta línea de infusión debe estar conectada a la cánula venosa, o estar cerca de la misma y preparada para minimizar la posibilidad de un espacio muerto (ver sección 6.6. para obtener información adicional, que incluye tablas con ejemplos de velocidades de infusión por peso corporal, para ayudar a titular Ultiva® según las necesidades anestésicas del paciente).

Ultiva® también se puede administrar mediante infusión controlada por objetivo (TCI) con un dispositivo de infusión aprobado que incorpore el modelo farmacocinético de Minto con covariables para la edad y la masa corporal magra (LBM).

Se debe tener cuidado, tanto en evitar la obstrucción o desconexión de las líneas de infusión, como al limpiar las líneas para retirar los residuos de Ultiva® después de su uso.

Ultiva® sólo debe utilizarse vía intravenosa, por lo cual no se debe administrar mediante inyección epidural o intratecal.

Dilución

Ultiva® se puede diluir más después de la reconstitución (ver secciones 6.4 y 6.6 para las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido y los diluyentes recomendados).

Para infusión controlada manualmente, Ultiva® se puede diluir a concentraciones de 20 a 250 microgramos/ml (50 microgramos/ml es la dilución recomendada para adultos y 20 a 25 microgramos/ml para pacientes pediátricos de 1 año o más).

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Para TCI, la dilución recomendada de Ultiva® es de 20 a 50 microgramos / ml.

(Ver sección 6.6 para obtener información adicional, incluidas tablas para ayudar a ajustar Ultiva® a las necesidades anestésicas del paciente).

Anestesia general

La administración de Ultiva® debe individualizarse en función de la respuesta del paciente. En la sección 4.2.2 a continuación se proporcionan pautas de dosificación específicas para pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Adultos

Administración por infusión controlada manualmente

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites de la dosis: DIRECTRICES PARA LA DOSIFICACIÓN EN ADULTOS

INDICACIÓN	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Rango Inicial	Rango
Inducción de anestesia	1 Administrar durante no menos de 30 segundos	0.5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nitroso (66 %)	0.5 a 1	0.4	0.1 a 2
• Isoflurano (Dosis inicial 0,5 MAC)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2
• Propofol (Dosis inicial 100 microgramos/Kg/min)	0.5 a 1	0.25	0.05 a 2

Cuando se administra con infusión en bolo en la inducción, Ultiva® debe administrarse durante un lapso no inferior a 30 segundos.

Administrado a las dosis recomendadas anteriormente, Ultiva® reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse según las recomendaciones anteriores para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (ver Medicación concomitante).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Inducción de la anestesia: En la inducción de la anestesia, Ultiva® debe administrarse con una dosis estándar de un agente hipnótico, como propofol, tiopentona o isoflurano. Ultiva® puede administrarse a una velocidad de infusión de 0,5 a 1 microgramos/Kg/min, con o sin una infusión en bolo inicial de 1 microgramo/Kg, durante un lapso no inferior a 30 segundos. Si ha de realizarse una intubación endotraqueal después de transcurrir más de 8 a 10 minutos a partir de la iniciación de la infusión Ultiva™, entonces no es necesario practicar una infusión en bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Después de la intubación endotraqueal, es necesario disminuir la velocidad de infusión de Ultiva®, de acuerdo a la técnica anestésica y en la forma indicada en la tabla de arriba. Debido a la rápida iniciación y corta duración de la acción del Ultiva®, la velocidad de administración durante la anestesia puede titularse ascendentemente, en incrementos de 25% a 100%, o descendentemente, en reducciones de 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos, para alcanzar el nivel deseado de respuesta mu-opioide. En respuesta a una anestesia ligera, es posible administrar infusiones complementarias en bolo cada 2 a 5 minutos. **Anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas (p.ej., anestesia con mascarilla laríngea):** La anestesia en pacientes anestesiados, en respiración espontánea y con vías respiratorias aseguradas, es probable que ocurra una depresión respiratoria. Es necesario tener un cuidado especial al ajustar la dosis a los requerimientos del paciente, ya que puede requerirse un soporte ventilatorio. La velocidad inicial de infusión recomendada para analgesia complementaria en pacientes anestesiados, y en respiración espontánea es de 0,04 microgramos/Kg/min titulados hasta alcanzar el efecto. Se han estudiado límites de velocidades de infusión de 0,025 a 0,1 microgramos/Kg/min. No se recomiendan inyecciones en bolo en pacientes anestesiados y en respiración espontánea.

Ultiva® no debe usarse como analgésico en procedimientos en los que los pacientes permanecen conscientes o no reciben ningún apoyo en las vías respiratorias durante el procedimiento.

Medicación concomitante: Ultiva® disminuye las cantidades o dosis de anestésicos inhalados, hipnóticos o benzodiacepinas, requeridos para la anestesia (ver sección 4.5).

Las dosis de los siguientes agentes utilizados en anestesia: Isoflurano, tiopentona, propofol y temazepam, han sido reducidas hasta en un 75 %, cuando se emplean concurrentemente con remifentanilo.

Directrices para la discontinuación/continuación dentro del periodo posoperatorio inmediato: Debido al muy rápido efecto de acción de Ultiva®, no se presentará

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



actividad opioide residual dentro de un lapso de 5 a 10 minutos después de su discontinuación. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en los cuales se anticipa dolor postoperatorio, se deben administrar analgésicos de manera previa, o inmediatamente después de la discontinuación de Ultiva®. Se debe permitir que transcurra un tiempo suficiente para que se alcance el efecto máximo del analgésico de acción prolongada. La elección del analgésico debe ser adecuada, según el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria.

Se debe tener cuidado para evitar la administración accidental de Ultiva que permanezca en vías intravenosas y cánulas (ver sección 4.4).

En el caso de que no se haya establecido una analgesia de acción más prolongada antes del final de la cirugía, puede ser necesario continuar con Ultiva para mantener la analgesia durante el período posoperatorio inmediato hasta que la analgesia de acción más prolongada haya alcanzado su efecto máximo.

En la sección 4.2.3 a continuación se proporciona orientación sobre la administración de analgesia y sedación en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica.

En los pacientes que se encuentran respirando espontáneamente, la velocidad de infusión de Ultiva® debe disminuirse inicialmente a una tasa de 0.1 microgramos/Kg/min. Posteriormente, la velocidad de infusión puede aumentarse o reducirse, en no más de 0,025 microgramos/Kg/min cada 5 minutos, con el fin de equilibrar el nivel de analgesia y la frecuencia respiratoria del paciente. Ultiva® sólo debe emplearse en un servicio completamente equipado para la vigilancia y el soporte de las funciones cardiovascular y respiratoria, bajo estrecha supervisión de personas capacitadas específicamente en el reconocimiento y tratamiento de los efectos respiratorios de los opioides potentes.

No se recomienda el uso de inyecciones en bolo de Ultiva® para tratar el dolor durante el período postoperatorio en pacientes que estén respirando espontáneamente.

Administración por infusión controlada por objetivo Inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Ultiva® TCI debe usarse en asociación con un agente hipnótico intravenoso o por inhalación durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (consulte la tabla en Guía de dosificación para adultos en 4.2.1.1). En asociación con estos agentes, generalmente se puede lograr una analgesia adecuada para la inducción de la anestesia y la cirugía con concentraciones objetivo de remifentanilo en sangre que oscilan entre 3 y 8 nanogramos/ml. Ultiva® debe ajustarse a la respuesta individual del paciente. Para

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



procedimientos quirúrgicos particularmente estimulantes, pueden ser necesarias concentraciones sanguíneas objetivo de hasta 15 nanogramos/ml.

A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomendó anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (consulte la Tabla y la subsección de medicación concomitante en 4.2.1.1).

Para obtener información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre alcanzadas con la perfusión controlada manualmente, consulte la Tabla 6.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de TCI para la anestesia ventilatoria espontánea.

Directrices para la discontinuación/continuación en el período posoperatorio inmediato: al final de la cirugía, cuando se detiene la infusión de TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea regrese a concentraciones calculadas de remifentanilo en la región de 1 a 2 nanogramos / ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada (ver Directrices para la interrupción en Administración por infusión controlada manualmente en la sección 4.2.1.1).

Como no hay datos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva® por TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria.

Pacientes pediátricos (1 a 12 años de edad)

La coadministración de Ultiva y un agente anestésico intravenoso para la inducción de la anestesia no se ha estudiado en detalle y, por lo tanto, no se recomienda.

Ultiva TCI no se ha estudiado en pacientes pediátricos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI en estos pacientes.

Cuando se administra mediante inyección en bolo, Ultiva debe administrarse durante no menos de 30 segundos. La cirugía no debe comenzar hasta al menos 5 minutos después del inicio de la perfusión de Ultiva, si no se ha administrado una dosis en bolo simultánea. Para la administración única de óxido nitroso (70%) con Ultiva, las velocidades de perfusión de mantenimiento típicas deben estar entre 0,4 y 3 microgramos / kg / min y, aunque no se han estudiado específicamente, los datos en adultos sugieren que 0,4 microgramos / kg / min es una tasa de inicio adecuada. Se

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



debe controlar a los pacientes pediátricos y ajustar la dosis a la profundidad de analgesia adecuada para el procedimiento quirúrgico.

Inducción de la anestesia: No se recomienda el uso de remifentanilo para la inducción de la anestesia en pacientes de 1 a 12 años ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Mantenimiento de la anestesia: Las siguientes dosis de Ultiva son recomendadas para el mantenimiento de la anestesia:

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos /kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/Kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Halotano (Dosis inicial 0,3 MAC)	1	0.25	0.05 a 1.3
Sevoflurano (Dosis inicial 0,3 MAC)	1	0.25	0.05 a 0.9
Isoflurano (Dosis inicial 0,5 MAC)	1	0.25	0.06 a 0.9

*coadministrado con óxido nítrico / oxígeno en una proporción de 2: 1

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tal razón, el isoflurano, halotano y sevoflurano deben administrarse en la forma recomendada arriba, para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia. No se dispone de datos para las recomendaciones posológicas para el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos de los enumerados en la tabla con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos: medicación concomitante).

Directrices para el manejo del paciente en el período posoperatorio inmediato / Establecimiento de analgesia alternativa antes de suspender Ultiva: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción. Para aquellos pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa dolor posoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de suspender Ultiva. Debe dejarse un tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección del (de los) agente (s), la dosis y el momento de administración deben planificarse con anticipación y adaptarse individualmente para que sean apropiados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria previsto (ver sección 4.4).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Neonatos y lactantes (de edad menor a 1 año)

Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos con remifentanilo en recién nacidos y lactantes (menores de 1 año; ver sección 5.1). El perfil farmacocinético de remifentanilo en recién nacidos / lactantes (menores de 1 año) es comparable al observado en adultos después de la corrección de las diferencias de peso corporal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a que no hay datos clínicos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva para este grupo de edad.

Uso para anestesia intravenosa total (TIVA): Existe una experiencia limitada en ensayos clínicos de remifentanilo de TIVA en lactantes (ver sección 5.1). Sin embargo, no hay datos clínicos suficientes para hacer recomendaciones posológicas.

Anestesia cardiaca

Administración por Infusión Controlada Manualmente

DIRECTRICES DE DOSIFICACIÓN PARA ANESTESIA CARDIACA

INDICACIÓN	INFUSIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (microgramos/Kg/min)	
		Velocidad inicial	Rango
Inducción de anestesia	No se recomienda	1	--
Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados			
• Isoflurano (Dosis inicial 0,4 MAC)	0.5 a 1	1	0.003 a 4
• Propofol (Dosis inicial 50 microgramos/Kg/min)	0.5 a 1	1	0.01 a 4.3
Continuación de la analgesia postoperatoria, previa a la extubación	No se recomienda	1	0 a 1

Período de inducción de la anestesia: Después de la administración de hipnótico para lograr la pérdida de la consciencia, Ultiva® se debe administrar a una velocidad inicial de infusión de 1 microgramo/Kg/min. En los pacientes quirúrgicos cardiacos no se recomienda el uso de infusiones en bolo de Ultiva® durante la inducción. No se debe practicar intubación endotraqueal durante un lapso de cuando menos 5 minutos después de iniciarse la infusión.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Período de mantenimiento de la anestesia: Después de la intubación endotraqueal, la velocidad de infusión de Ultiva® se puede ajustar hacia arriba en incrementos del 25% al 100%, o hacia abajo en decrementos del 25% al 50%, cada 2 a 5 minutos según las necesidades del paciente. También se pueden administrar dosis suplementarias en bolo lento, administradas durante no menos de 30 segundos, cada 2 a 5 minutos, según sea necesario. Los pacientes cardíacos de alto riesgo, como aquellos con función ventricular deficiente o sometidos a cirugía valvular, deben recibir una dosis máxima en bolo de 0,5 microgramos/kg. Estas recomendaciones posológicas también se aplican durante la circulación extracorpórea hipotérmica (ver sección 5.2).

Medicación concomitante: A las dosis recomendadas arriba, remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico-requerida para mantener la anestesia. Por tanto, se deben administrar isoflurano y Propofol en la forma que se recomienda arriba, para evitar una profundidad excesiva en la anestesia. No se dispone de datos para recomendaciones posológicas para el uso simultáneo de otros hipnóticos distintos de los enumerados en la tabla con remifentanilo (ver sección 4.2.1.1 Adultos - Medicación concomitante).

Directrices para el manejo posoperatorio del paciente

Continuación de Ultiva postoperatoria extubación para proporcionar analgesia antes de la extubación: Se recomienda que la infusión de Ultiva® se mantenga a la velocidad intraoperatoria final, durante la transferencia de los pacientes al área de cuidados postoperatorios. Al llegar a esta área, el nivel de analgesia y sedación del paciente debe vigilarse estrechamente, y la velocidad de la infusión de Ultiva® ajustarse, para cubrir los requerimientos individuales del paciente (ver sección 4.2.3 para obtener más información sobre el tratamiento de los pacientes en cuidados intensivos).

Establecimiento de analgesia alternativa antes de la discontinuación: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción. Antes de suspender Ultiva, los pacientes deben recibir agentes analgésicos y sedantes alternativos con suficiente antelación para permitir que se establezcan los efectos terapéuticos de estos agentes. Por tanto, se recomienda planificar la elección del agente o agentes, la dosis y el momento de administración antes de retirar al paciente del ventilador.

Directrices para la discontinuación de Ultiva: debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, se han notificado casos de hipertensión, escalofríos y dolores en pacientes cardíacos inmediatamente después de la interrupción de Ultiva (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de que ocurran, se debe establecer una

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



analgesia alternativa adecuada (como se describe anteriormente), antes de interrumpir la infusión de Ultiva. La velocidad de infusión debe reducirse en decrementos del 25% en intervalos de al menos 10 minutos hasta que se interrumpa la perfusión. Durante la discontinuación del ventilador, la infusión de Ultiva no debe aumentarse y solo debe producirse una titulación descendente, complementada según sea necesario con analgésicos alternativos. Los cambios hemodinámicos como la hipertensión y la taquicardia deben tratarse con agentes alternativos según corresponda.

Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, se debe vigilar cuidadosamente al paciente. El beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria con estos agentes.

Administración por infusión controlada por objetivo

Inducción y mantenimiento de la anestesia: Ultiva TCI debe usarse en asociación con un agente hipnótico por vía intravenosa o inhalatoria durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ventilados (ver la tabla en Directrices posológicas para anestesia cardíaca en 4.2.2). En asociación con estos agentes, la analgesia adecuada para la cirugía cardíaca generalmente se logra en el extremo superior del rango de concentraciones de remifentanilo en sangre diana utilizadas para procedimientos quirúrgicos generales. Tras la titulación de remifentanilo según la respuesta individual del paciente, se han utilizado en estudios clínicos concentraciones en sangre de hasta 20 nanogramos / ml. A las dosis recomendadas anteriormente, el remifentanilo reduce significativamente la cantidad de agente hipnótico necesaria para mantener la anestesia. Por lo tanto, el isoflurano y el propofol deben administrarse como se recomienda anteriormente para evitar un aumento de los efectos hemodinámicos como hipotensión y bradicardia (consulte la Tabla y la subsección de medicación concomitante en 4.2.2).

Para obtener información sobre las concentraciones de remifentanilo en sangre alcanzadas con la perfusión controlada manualmente, consulte la Tabla 6.

Directrices para la interrupción / continuación en el período posoperatorio inmediato: al final de la cirugía, cuando se detiene la infusión de TCI o se reduce la concentración objetivo, es probable que la respiración espontánea regrese a concentraciones calculadas de remifentanilo en la región de 1 a 2 nanogramos / ml. Al igual que con la infusión controlada manualmente, la analgesia postoperatoria debe establecerse antes del final de la cirugía con analgésicos de acción más prolongada (ver Pautas

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para la interrupción en Administración por infusión controlada manualmente en la sección 4.2.2).

Como no hay datos suficientes, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI para el manejo de la analgesia postoperatoria.

Uso en cuidados intensivos

Ultiva® puede usarse para proporcionar analgesia en pacientes en cuidados intensivos, ventilados mecánicamente. Se deben agregar agentes sedantes según corresponda.

Ultiva® se ha estudiado en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica en ensayos clínicos bien controlados durante hasta tres días. Como los pacientes no se estudiaron más allá de tres días, no se ha establecido ninguna evidencia de seguridad y eficacia para tratamientos más prolongados. Por tanto, no se recomienda el uso de Ultiva durante una duración del tratamiento superior a 3 días.

Ultiva TCI no se ha estudiado en pacientes de cuidados intensivos y, por lo tanto, no se recomienda la administración de Ultiva por TCI en estos pacientes.

En adultos, se recomienda que Ultiva® se inicie a una velocidad de infusión de 0,1 microgramos/Kg/min (6 microgramos/kg/h) a 0,15 microgramos/Kg/min (9 microgramos/kg/h). La velocidad de la infusión se debe titular con incrementos de 0,025 microgramos/Kg/min (1.5 microgramos/kg/h), para alcanzar el nivel deseado de analgesia y sedación. Se debe permitir que transcurra un período de cuando menos 5 minutos entre los ajustes de las dosis. El nivel de analgesia y sedación debe vigilarse cuidadosamente, reevaluarse regularmente, y la velocidad de infusión de Ultiva® debe ajustarse de acuerdo a la situación que exista. Si se alcanza una velocidad de infusión de 0,2 microgramos/Kg/min (12 microgramos/kg/h) y no se logra el nivel deseado de sedación, se recomienda que se inicie la dosificación con un agente sedante apropiado (ver abajo). La dosis del agente sedante debe titularse para obtener el nivel deseado de sedación. Pueden hacerse aumentos adicionales a la velocidad de la infusión de Ultiva®, en incrementos de 0,025 microgramos/Kg/min (1.5 microgramos/kg/h), si se requiere analgesia adicional.

La siguiente tabla resume las velocidades de infusión iniciales y los límites típicos de dosis para proporcionar analgesia y sedación en pacientes individuales:

DIRECTRICES DE DOSIFICACIÓN PARA USO DE ULTIVA EN SITUACIONES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INFUSIÓN CONTINUA microgramos/Kg/min (microgramos/kg/h)	
Velocidad inicial	Limites
0.1 (0.6) a 0.15 (9)	0.006 (0.36) a 0.74 (44.4)

No se recomiendan dosis en bolo de Ultiva® en situaciones de cuidados intensivos.

El uso de Ultiva® reducirá los requerimientos de dosificación de cualesquier agentes sedantes concomitantes. Las dosis iniciales típicas de agentes sedantes, si se requieren, se proporcionan a continuación:

DOSIS INICIAL RECOMENDADA DE AGENTES SEDANTES, SI SE REQUIEREN

Agentes sedantes	Bolo (mg/Kg)	Infusión (mg/Kg/h)
Propofol	Hasta 0.5	0.5
Midazolam	Hasta 0.03	0.03

Para permitir la titulación por separado de agentes respectivos, los agentes sedantes no se deben preparar como una mezcla en la misma bolsa de infusión.

Analgesia adicional para pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes: Puede requerirse un aumento en la velocidad de la infusión de Ultiva®, para proporcionar una cobertura analgésica adicional, en los pacientes ventilados sometidos a procedimientos estimulantes o dolorosos, o ambos, como la aspiración endotraqueal, aplicación de apósitos a heridas y fisioterapia. Se recomienda mantener una velocidad de infusión de Ultiva™ de cuando menos 0,1 microgramos/Kg/min (6 microgramos/kg/h), durante cuando menos 5 minutos antes del inicio del procedimiento estimulante. Pueden practicarse ajustes adicionales en la dosis cada 2 a 5 minutos, en incrementos de 25% a 50%, en anticipación o en respuesta a un requerimiento adicional de analgesia. Se ha administrado una velocidad media de infusión de 0,25 microgramos/Kg/min (15 microgramos/kg/h), máximo de 0,75 microgramos/Kg/min (45 microgramos/kg/h), para proporcionar anestesia adicional durante procedimientos estimulantes.

Establecimiento de una analgesia alternativa antes de la interrupción de Ultiva: Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción, independientemente de la duración de la infusión. Tras la administración de Ultiva, se debe considerar la posibilidad de tolerancia e hiperalgesia. Por tanto, antes de interrumpir Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos para prevenir la hiperalgesia y los cambios hemodinámicos asociados. Estos agentes deben administrarse con suficiente antelación para permitir que se establezcan los

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



efectos terapéuticos de estos agentes. La gama de opciones para la analgesia incluye analgésicos orales, intravenosos o regionales de acción prolongada controlados por la enfermera o el paciente. Estas técnicas siempre deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente, ya que se reduce la infusión de Ultiva. Se recomienda que la elección del agente o agentes, la dosis y el momento de administración se planifiquen antes de interrumpir Ultiva.

Existe la posibilidad de que se desarrolle tolerancia con el tiempo durante la administración prolongada de agonistas mu- opioides.

Directrices para la extubación y la interrupción de Ultiva: Con el fin de asegurar una salida sin problemas de un régimen basado en Ultiva, se recomienda que la velocidad de perfusión de Ultiva se ajuste en etapas a 0,1 microgramos / kg / min (6 microgramos / kg / h) durante un período de hasta 1 hora antes de la extubación.

Después de la extubación, la velocidad de la infusión debe disminuirse en reducciones de 25 %, a intervalos de cuando menos 10 minutos, hasta que se suspenda la infusión. Durante la separación del paciente del ventilador, la infusión de Ultiva® no se debe aumentar; sólo se debe producir titulación en descenso complementada, según se requiera, con analgésicos alternativos.

Tras la interrupción de Ultiva, la cánula intravenosa debe limpiarse o retirarse para evitar una administración inadvertida posterior.

Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, se debe vigilar cuidadosamente al paciente. El beneficio de proporcionar una analgesia adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria.

Pacientes pediátricos en cuidados intensivos

No se recomienda el uso de remifentanilo en pacientes de cuidados intensivos menores de 18 años ya que no hay datos disponibles en esta población de pacientes.

Pacientes de cuidados intensivos con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes en las dosis recomendadas anteriormente en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los que se someten a terapia de reemplazo renal; sin embargo, el aclaramiento del metabolito del ácido carboxílico se reduce en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Anestesia general: La dosis inicial de remifentanilo administrada a pacientes mayores de 65 años de edad debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos, y titularse de acuerdo a la necesidad individual del paciente, ya que se ha visto un aumento en la sensibilidad a los efectos farmacológicos de remifentanilo en esta población de pacientes.

Este ajuste de la dosis aplica para su uso en todas las fases de la anestesia, con inclusión de la inducción, mantenimiento y analgesia postoperatoria inmediata.

Debido a la mayor sensibilidad de los pacientes de edad avanzada a Ultiva, cuando se administra Ultiva por TCI en esta población, la concentración objetivo inicial debe ser de 1,5 a 4 nanogramos / ml con titulación posterior a la respuesta.

Anestesia cardiaca: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

Cuidados intensivos: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.3).

Pacientes obesos

Para la infusión controlada manualmente, se recomienda que en pacientes obesos la dosis de Ultiva se reduzca y se base en el peso corporal ideal, ya que el aclaramiento y el volumen de distribución de remifentanilo se correlacionan mejor con el peso corporal ideal que con el peso corporal real.

Con el cálculo de la masa corporal magra (LBM) utilizado en el modelo de Minto, es probable que la LBM se subestime en pacientes femeninas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² y en pacientes masculinos con IMC superior a 40 kg/m². Para evitar una subdosificación en estos pacientes, el remifentanilo TCI debe ajustarse cuidadosamente a la respuesta individual.

Insuficiencia renal

Sobre la base de las investigaciones realizadas hasta la fecha, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes de cuidados intensivos.

Insuficiencia hepática

Los estudios realizados con un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática no justifican ninguna recomendación posológica especial. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden ser ligeramente más sensibles a los efectos depresores respiratorios del remifentanilo (ver sección 4.4). Estos

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes deben ser monitoreados de cerca y la dosis de remifentanilo debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Neurocirugía

La experiencia clínica limitada en los pacientes sometidos a neurocirugía no ha mostrado que se requieran recomendaciones especiales de dosificación.

Pacientes con ASA III/IV

Anestesia general: Como debe esperarse que los efectos hemodinámicos de los opioides potentes sean más pronunciados en los pacientes con ASA III/IV, debe tenerse precaución en la administración de Ultiva® en esta población. Por tanto, se recomienda reducción de la dosis inicial y titulación subsiguiente hasta lograr el efecto. En pacientes pediátricos, no hay datos suficientes para hacer una recomendación posológica.

Para TCI, se debe utilizar un objetivo inicial más bajo de 1,5 a 4 nanogramos / ml en pacientes con ASA III o IV y posteriormente se debe ajustar a la respuesta.

Anestesia cardiaca: No se requiere reducción de la dosis inicial (ver sección 4.2.2).

Nuevas contraindicaciones

Como la glicina está presente en la formulación, Ultiva está contraindicado para uso epidural e intratecal.

Hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ultiva está contraindicado para su uso como único agente para la inducción de la anestesia

Nuevas precauciones o advertencias

Ultiva® sólo debe administrarse en un servicio totalmente equipado para la vigilancia y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular, y por personas capacitadas específicamente en el uso de fármacos anestésicos y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas esperadas de los opioides potentes, incluyendo reanimación respiratoria y cardiaca. Esta capacitación debe incluir el establecimiento y mantenimiento de una vía respiratoria permeable y ventilación asistida. No se recomienda el uso de Ultiva en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica durante una duración del tratamiento superior a 3 días.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los opioides de una clase diferente pueden presentar una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Ultiva®. Debe tenerse precaución antes de administrar Remifentanilo en esos pacientes.

Compensación rápida de acción / transición a analgesia alternativa

Debido a la muy rápida compensación de la acción de Ultiva, no habrá actividad opioide residual dentro de los 5 a 10 minutos posteriores a la interrupción de Ultiva. Para aquellos pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos en los que se anticipa dolor posoperatorio, se deben administrar analgésicos antes de suspender Ultiva. Se debe considerar la posibilidad de tolerancia, hiperalgesia y cambios hemodinámicos asociados cuando se utiliza en la Unidad de Cuidados Intensivos. Antes de suspender Ultiva, los pacientes deben recibir analgésicos y sedantes alternativos. Debe dejarse un tiempo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico del analgésico de acción más prolongada. La elección del (de los) agente (s), la dosis y el momento de administración deben planificarse con anticipación y adaptarse individualmente para que sean apropiados para el procedimiento quirúrgico del paciente y el nivel de atención postoperatoria previsto. Cuando se administran otros agentes opioides como parte del régimen para la transición a una analgesia alternativa, el beneficio de proporcionar una analgesia posoperatoria adecuada siempre debe sopesarse con el riesgo potencial de depresión respiratoria con estos agentes.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados.

El uso concomitante de Ultiva y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Ultiva concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Descontinuación del tratamiento

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los síntomas posteriores a la retirada de Ultiva, como taquicardia, hipertensión y agitación, se han notificado con poca frecuencia tras la interrupción brusca, especialmente después de la administración prolongada de más de 3 días. Cuando se informó, la reintroducción y la disminución gradual de la infusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de Ultiva en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica para una duración del tratamiento superior a 3 días.

Administración inadvertida

Puede haber una cantidad suficiente de Ultiva en el espacio muerto de la vía intravenosa y / o la cánula para causar depresión respiratoria, apnea y / o rigidez muscular si la vía se purga con líquidos intravenosos u otros medicamentos. Esto puede evitarse administrando Ultiva en una vía intravenosa de flujo rápido o mediante una vía intravenosa dedicada que se retira cuando se suspende Ultiva.

Rigidez muscular: prevención y tratamiento

A las dosis recomendadas, puede producirse rigidez muscular. Al igual que con otros opioides, la incidencia de rigidez muscular está relacionada con la dosis y la velocidad de administración. Por lo tanto, las inyecciones en bolo deben administrarse durante no menos de 30 segundos.

La rigidez muscular inducida por remifentanilo debe tratarse en el contexto del estado clínico del paciente con las medidas de apoyo adecuadas, incluido el soporte ventilatorio. La rigidez muscular excesiva que se produce durante la inducción de la anestesia debe tratarse mediante la administración de un agente bloqueante neuromuscular y / o agentes hipnóticos adicionales. La rigidez muscular observada durante el uso de remifentanilo como analgésico puede tratarse interrumpiendo o disminuyendo la velocidad de administración de remifentanilo. La resolución de la rigidez muscular después de suspender la infusión de remifentanilo ocurre en minutos. Alternativamente, se puede administrar un antagonista opioide, sin embargo, esto puede revertir o atenuar el efecto analgésico del remifentanilo.

Depresión respiratoria: prevención y tratamiento

Como ocurre con todos los opioides potentes, la analgesia profunda se acompaña de una depresión respiratoria marcada. Por lo tanto, remifentanilo solo debe usarse en áreas donde se disponga de instalaciones para monitorear y tratar la depresión respiratoria. La aparición de depresión respiratoria debe tratarse de forma adecuada, incluida la reducción de la velocidad de perfusión en un 50% o la interrupción temporal de la perfusión. A diferencia de otros análogos de fentanilo, no se ha demostrado que remifentanilo cause depresión respiratoria recurrente incluso después de una administración prolongada. Sin embargo, dado que muchos factores pueden afectar la recuperación posoperatoria, es importante asegurarse de que se

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



logre la plena conciencia y la ventilación espontánea adecuada antes de que el paciente sea dado de alta del área de recuperación.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de efectos cardiovasculares como hipotensión y bradicardia (ver sección 4.8), que en raras ocasiones pueden provocar asistolia / paro cardíaco, puede reducirse reduciendo la velocidad de perfusión de Ultiva o la dosis de anestésicos concurrentes o utilizando líquidos intravenosos, vasopresores o agentes anticolinérgicos según corresponda.

Los pacientes debilitados, hipovolémicos y de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares del remifentanilo.

Recién nacidos / bebés

Se dispone de datos limitados sobre el uso en neonatos / lactantes menores de 1 año (ver secciones 4.2.1.3 y 5.1).

Abuso de drogas

Como ocurre con otros opioides, el remifentanilo puede producir dependencia.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes asociadas con remifentanilo son extensiones directas de la farmacología agonista mu- opioide. Estos eventos adversos se resuelven minutos después de suspender o disminuir la velocidad de administración de remifentanilo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias siguientes se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raro ($< 1/10,000$).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Inmune	Rara	Se han notificado reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, en pacientes que reciben remifentanilo junto con uno o más agentes anestésicos.
Trastornos Psiquiátricos	Desconocida	Dependencia de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Rigidez del músculo esquelético
	Rara	Sedación (durante la recuperación de la anestesia general)
	Desconocida	Convulsiones
Trastornos Cardiacos	Frecuente	Bradicardia
	Rara	Se ha informado asistolia / paro cardíaco, generalmente precedido por bradicardia, en pacientes que reciben remifentanilo junto con otros agentes anestésicos.
	Desconocida	Bloqueo auriculoventricular
Trastornos Vasculares	Muy Frecuente	Hipotensión
	Frecuente	Hipertensión postoperatoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Depresión respiratoria aguda, apnea.
	Poco Frecuente	Hipoxia
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuente	Náuseas, vómitos
	Poco Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
Trastornos generales y del sitio de administración	Frecuente	Estremecimientos postoperatorios
	Poco Frecuente	Dolores postoperatorios
	Desconocida	Tolerancia a las drogas

Descontinuación del tratamiento

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado con poca frecuencia síntomas tras la retirada de remifentanilo, como taquicardia, hipertensión y agitación, tras la interrupción brusca, especialmente tras la administración prolongada de más de 3 días (ver sección 4.4).

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

Ultiva® no se metaboliza por la plasmacolinesterasa, por lo cual no se anticipan interacciones con fármacos metabolizados por esta enzima.

Como sucede con otros opioides, remifentanilo disminuye las cantidades o dosis de anestésicos I.V., e inhalados, y benzodiazepinas requeridas para la anestesia (ver sección 4.2. Posología y Método de Administración, Anestesia general: adultos, pacientes pediátricos y cirugía cardíaca). Si no se reducen las dosis de fármacos depresores del SNC administrados concomitantemente, es posible que los pacientes experimenten un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas con estos agentes.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Los efectos cardiovasculares de Ultiva® (hipotensión y bradicardia), se pueden exacerbar en los pacientes que reciben concomitantemente fármacos depresores cardiacos, como betabloqueadores y agentes bloqueadores del canal del calcio.

En cuanto al ítem modificación de propiedades farmacológicas la Sala se permite aclarar que su contenido forma parte de los apartados de la información farmacológica ya aprobados en esta solicitud y no hay merito para ser considerado por aparte.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión v.Ago2018 y la información para prescribir versión Nov2018 allegados mediante radicado inicial.

3.1.9.13 KETESSE ® TABLETAS 25 MG

Expediente :19928118
Radicado : 20211244249
Fecha : 18/11/2021
Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA S.L.U SUCURSAL COLOMBIA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene dexketoprofeno trometamol equivalente a dexketoprofeno 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

analgésico

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- ulcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- disfunción hepática severa.

Advertencias:

- tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min)
- insuficiencia hepática moderada.
- se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión septiembre de 2021 allegada mediante radicado No. 20211244249
- Ficha técnica versión septiembre de 2021 allegada mediante radicado No. 20211244249

Nueva dosificación

Posología

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Kettesse tabletas no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse tabletas no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa.

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min). Ketesse tabletas no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).

Población pediátrica:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

La tableta se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver Propiedades farmacocinéticas), por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

Nuevas contraindicaciones

Ketesse tabletas no se administrará en los siguientes casos:

- 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, u otros AINE) precipitan 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 la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de 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 o lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con Ketesse cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobretodo con hemorragia o perforación y en 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 en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p. ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones),

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes 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 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 de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. 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

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 de enfermedad cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función cardiovascular.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de Ketesse tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 graves 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 (ver sección 4.3).

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 en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Nuevas Reacciones Adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al meno posiblemente relacionados con dexketoprofeno en los ensayos clínicos, así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de Kettesse tableta se tabulan a continuación, clasificados por órganos sistemas y ordenados 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 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: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia

Raras: Parestesia, síncope

Trastornos oculares

Muy raras: Visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

Muy Raras: Tinnitus

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: palpitaciones

Muy Raras: taquicardia

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos vasculares
Poco frecuentes: sofocos
Raras: Hipertensión
Muy raras: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: Bradipnea
Muy raras: Broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia.
Poco frecuentes: gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia
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: Rash
Raras: Urticaria, acné, sudoración incrementada,
Muy raras: Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Raras: dolor lumbar

Trastornos renales y urinarios
Raras: Insuficiencia renal aguda, Poliuria
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
Poco frecuentes: fatiga, dolor, astenia, escalofríos, malestar general.
Raras: edema periférico

Exploraciones complementarias
Raras: Analítica hepática anormal

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: 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 y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollasas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del programa de Farmacovigilancia de MENARINI COLOMBIA, al mail: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico 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: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- 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.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 incrementará 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 tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la 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.
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.

- 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 la 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 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 tabletas está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y la 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 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ketesse tabletas puede causar efectos indeseables como mareos, visión borrosa o somnolencia. La capacidad de reacción y la capacidad de conducir y utilizar máquinas pueden verse afectadas en estos casos.

Sobredosis

Se desconoce la sintomatología asociada a la sobredosis. Medicamentos similares han producido trastornos gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicos (somnolencia, vértigo, desorientación, dolor de cabeza).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingesta.

El dexketoprofeno trometamol es dializable.

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

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

Nueva dosificación

Posología

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Ketesse tabletas no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse tabletas no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa.

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min). Ketesse tabletas no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina <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

La tableta se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver Propiedades farmacocinéticas), por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas.

Nuevas contraindicaciones

Ketesse tabletas no se administrará en los siguientes casos:

- **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, u otros AINE) precipitan 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.**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- 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 la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de 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 o lactancia.

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 inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con Ketesse cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p. ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones),

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes 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. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. 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

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia 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 de enfermedad cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función cardiovascular.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de Ketesse tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo 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. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 graves tras la toma de Kettesse. 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 (ver sección 4.3).

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 Kettesse en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución Kettesse en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

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

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Nuevas Reacciones Adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con dexketoprofeno en los ensayos clínicos, así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de Kettesse tableta se tabulan a continuación, clasificados por órganos sistemas y ordenados según frecuencia:

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**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 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: anorexia**

**Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Insomnio, ansiedad**

**Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia
Raras: Parestesia, síncope**

**Trastornos oculares
Muy raras: Visión borrosa**

**Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Vértigo
Muy Raras: Tinnitus**

**Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: palpitaciones
Muy Raras: taquicardia**

**Trastornos vasculares
Poco frecuentes: sofocos
Raras: Hipertensión
Muy raras: hipotensión**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: Bradipnea
Muy raras: Broncoespasmo, disnea**

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuentes: Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia.

Poco frecuentes: gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia

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: Rash

Raras: Urticaria, acné, sudoración incrementada,

Muy raras: Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: dolor lumbar

Trastornos renales y urinarios

Raras: Insuficiencia renal aguda, Poliuria

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

Poco frecuentes: fatiga, dolor, astenia, escalofríos, malestar general.

Raras: edema periférico

Exploraciones complementarias

Raras: Analítica hepática anormal

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: 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 y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del programa de Farmacovigilancia de MENARINI COLOMBIA, al mail: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico 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

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



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:** existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- **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.

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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 incrementará 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 tener en cuenta:

- **Beta-bloqueantes:** el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** la 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.
- **Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- **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.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **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 la 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 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 tabletas está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y la 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 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

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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



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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ketesse tabletas puede causar efectos indeseables como mareos, visión borrosa o somnolencia. La capacidad de reacción y la capacidad de conducir y utilizar máquinas pueden verse afectadas en estos casos.

Sobredosis

Se desconoce la sintomatología asociada a la sobredosis. Medicamentos similares han producido trastornos gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicos (somnolencia, vértigo, desorientación, dolor de cabeza).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno trometamol es dializable.

Con respecto al ítem de propiedades farmacológicas, la Sala recomienda incluir la información solicitada excluyendo:

“Eficacia clínica y seguridad: Estudios clínicos realizados sobre diversos modelos de dolor, demostraron actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno. El inicio del efecto se obtuvo en algunos estudios a los 30 minutos post-administración. El efecto analgésico persiste de 4 a 6 horas”, por presentar información incompleta y desbalanceada.

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

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 BACTRODERM BUCOFARINGEO 8 g/ 100 mL

Expediente : 32424
Radicado : 20181070709
Fecha : 12/04/2018

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada 100mL contiene Complejo Yodo-Polivinilpirrolidona 8g (equivalente a 0,8g de Yodo)

Forma farmacéutica: Solución bucofaríngea

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, posología e interacciones), para el producto BACTRODERM BUCOFARINGEO 8g/100 mL.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL contiene Complejo Yodo-Polivinilpirrolidona 8g (equivalente a 0,8g de Yodo)

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución bucofaríngea

INDICACIONES:

Antiséptico bucofaríngeo (no ingerir)

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Alteración del tiroides

Antes, durante y después de la administración de yodo radiactivo.

Los productos que contienen mercurio no deben usarse concomitantemente debido a la formación de una sustancia que puede dañar la piel.

No aplicar en niños menores de un año

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias especiales

En caso de persistencia de los síntomas más allá de 5 días y/o fiebre asociada, se deberá evaluar nuevamente la actuación a realizar.

Tan pronto como se abre el envase de una preparación antiséptica, es posible la contaminación microbiana.

Precauciones de empleo

La indicación no justifica un tratamiento prolongado, sobre todo porque podría exponer a un desequilibrio de la flora microbiana normal de la cavidad bucal con riesgo de difusión bacteriana o fúngica.

Dada la posible interferencia (antagonismo, inactivación), debe evitarse el uso simultáneo o sucesivo de antisépticos.

Solo para uso bucofaríngeo. NO INGERIR.

La exposición prolongada a solución húmeda puede causar irritación o raramente reacciones graves en la piel. Pueden darse quemaduras químicas en la piel por la acumulación. En caso de irritación en la piel, dermatitis de contacto o hipersensibilidad, suspenda su uso. No calentar antes de su aplicación.

Los pacientes con bocio, nódulos en tiroides, u otras enfermedades de tiroides no agudas tienen riesgo de padecer hiperfunción del tiroides (hipertiroidismo) con la administración de cantidades elevadas de yodo. En estos pacientes, la solución de povidona yodada no se debe aplicar durante periodos prolongados de tiempo y en áreas extensas de piel a menos que esté estrictamente indicado. Incluso al final del tratamiento se debe estar atento a síntomas tempranos de un posible hipertiroidismo y si es necesario se debe monitorizar la función tiroidea.

Deberán realizarse pruebas de la función tiroidea en caso de utilización prolongada.

No se debe utilizar antes o después de una cintigrafía de yodo radiactivo o del tratamiento de un carcinoma de tiroides con yodo radiactivo.

En uso orofaríngeo, se debe tener precaución para evitar la aspiración en el tracto respiratorio ya que puede causar complicaciones como neumonitis. Esto puede darse particularmente en pacientes intubados.

Población pediátrica

Los recién nacidos y los niños pequeños tienen un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo con la administración de grandes cantidades de yodo. Como consecuencia de permeabilidad natural de su piel y su mayor sensibilidad al yodo, el

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



uso de povidona iodada se debe mantener en el mínimo absoluto en recién nacidos y niños pequeños. Puede ser necesario un control de la función tiroidea de los niños (ej: niveles de T₄ y de TSH). Evitar que los niños ingieran la povidona iodada.

**No usar el medicamento en niños menores de 1 año.
Es necesario tener precaución en embarazadas y mujeres que estén amamantando.
En esos casos deberá valorarse el beneficio-riesgo y administrar povidona iodada solo cuando sea estrictamente necesario.**

Para formulaciones tópicas, el uso de povidona iodada podría llevar a una decoloración transitoria en el sitio de aplicación debido al propio color del medicamento.

Embarazo y lactancia

La povidona iodada atraviesa la placenta y se excreta en leche materna.

Se ha informado de alteraciones de la función tiroidea incluyendo hipotiroidismo congénito en los recién nacidos de madres que habían recibido yodo.

La povidona iodada debe de evitarse a no ser que el potencial beneficio sobre la madre justifique el potencial riesgo sobre los fetos y los neonatos o si otra alternativa más segura no fuese posible.

Hay datos limitados de fertilidad en humanos para la povidona iodada. No existen datos disponibles sobre los resultados de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Bucal

DOSIFICACIÓN:

Después de limpiarse los dientes, diluir 10 ml de producto en medio vaso de agua. Repetir 2 a 3 veces al día.

Forma de administración

Solución para gargarismos y enjuague bucal

INTERACCIONES:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El complejo PVP – iodo es efectivo a valores de pH entre 2.0 y 7.0. Cabe esperar que el complejo reaccione con proteínas y otros compuestos orgánicos insaturados, llevando a una deficiencia de su efectividad.

El uso concomitante de preparaciones para el tratamiento de las heridas que contengan componentes enzimáticos lleva a una debilitación de los efectos de ambas sustancias. Los productos que contienen mercurio, plata, peróxido de hidrógeno, y taurolidina pueden interactuar con la povidona iodada y no se deben utilizar de forma concomitante.

Se debe evitar el uso continuado en pacientes que se encuentren en terapia simultánea con litio.

Cuando se utilizan productos de povidona iodada antes o después de la aplicación de octenidina puede producir una decoloración oscura transitoria en el sitio de la aplicación.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

La absorción de iodo, que contiene la povidona iodada, a través de la piel intacta o dañada puede interferir en las pruebas de la función tiroidea. Pueden obtenerse falsos resultados positivos en varias clases de pruebas para la detección de sangre oculta en heces u orina, debido a la contaminación de povidona iodada.

Debido al efecto oxidativo de las preparaciones de povidona iodada, se pueden obtener falsos positivos en los resultados de laboratorio de diferentes agentes diagnósticos (ej: pruebas con toluidina o guayacol para la determinación de la hemoglobina o la glucosa en las heces o la orina).

La absorción de iodo a partir de una solución de povidona iodada puede disminuir el iodo absorbido del tiroides. Esto puede llevar a una interferencia con varios exámenes (cintigrafía del tiroides, determinación de PBI (proteína transportadora de compuestos yodados), diagnósticos de iodo radiactivo) y puede hacer imposible un tratamiento planeado del tiroides con iodo (terapia con iodo radiactivo). Antes de finalizar el tratamiento, se deben dejar cuatro semanas antes de llevar a cabo una nueva cintigrafía.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia según lo siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema/órgano	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo (a veces con síntomas como taquicardia o agitación) *	Hipotiroidismo***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Desequilibrio electrolítico (hipernatremia)** Acidosis metabólica**
Trastornos respiratorios, torácicos y edistánicos.			Neumonitis*****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis de contacto (con síntomas como eritema, ampollas pequeñas y prurito)	Angioedema	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos renales y urinarios			Trastornos de la función renal, Insuficiencia renal aguda** Osmolaridad anormal de la sangre**
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de			Quemadura química de la piel****.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



procedimientos terapéuticos			
--------------------------------	--	--	--

* En pacientes con historia de enfermedad tiroidea después de una absorción notable de yodo ej.: tras el uso prolongado de solución de povidona yodada para el tratamiento de heridas y quemaduras sobre áreas extensas de la piel.

** Puede ocurrir tras la absorción de grandes cantidades de povidona yodada (ej. En el tratamiento de quemaduras).

*** Hipotiroidismo después del uso prolongado o extenso de povidona yodada.

**** Puede ocurrir debido a acumulación debajo del paciente en preparaciones pre-operatorias.

***** Complicaciones de aspiración

CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

13.2.2.0. N10

**3.1.13.2 LAMIVUDINA 150 MG + ZIDOVUDINA 300 MG + NEVIRAPINA 200 MG
TABLETAS CUBIERTAS**

Expediente : 19991425

Radicado : 20181215544

Fecha : 17/07/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina, 300 mg de Zidovudina y 200 mg de Nevirapina.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto incluidos en el radicado 20181215544 del producto LAMIVUDINA 150 MG + ZIDOVUDINA 300 MG + NEVIRAPINA 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA + NEVIRAPINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina, 300 mg de Zidovudina y 200 mg de Nevirapina.

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta cubierta con película

INDICACIONES:

Indicado en la terapia antirretroviral de adultos y adolescentes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), bien como tratamiento de primera línea o como parte de tratamiento de segunda línea a juicio médico en compañía de otros agentes.

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a lamivudina, nevirapina o zidovudina,
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh, respectivamente).
- Para uso como parte de regímenes de profilaxis posterior a la exposición (PEP) ocupacionales y no ocupacionales.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En pacientes tratados con nevirapina, se han notificado hepatotoxicidades graves, potencialmente mortales y, en algunos casos, mortales, que incluyen hepatitis fulminante y colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática. En ensayos clínicos controlados, se produjeron eventos hepáticos sintomáticos independientemente de la gravedad en el 4 % (rango de 0 % a 11 %) de los sujetos que recibieron nevirapina y en el 1 % de los sujetos en los grupos de control.

El riesgo de eventos hepáticos sintomáticos, independientemente de la gravedad, fue mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. El riesgo siguió siendo mayor en los grupos de nevirapina en comparación con los controles durante las 18 semanas de tratamiento. Sin embargo, los eventos hepáticos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En algunos casos, los sujetos presentaban signos o síntomas prodrómicos inespecíficos de fatiga, malestar general, anorexia, náuseas,

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



ictericia, hipersensibilidad hepática o hepatomegalia, con o sin niveles inicialmente anormales de transaminasas séricas. Se observó erupción en aproximadamente la mitad de los sujetos con eventos adversos hepáticos sintomáticos. La fiebre y los síntomas similares a los de la gripe acompañaron a algunos de estos eventos hepáticos. Algunos eventos, particularmente aquellos con exantema y otros síntomas, han progresado a insuficiencia hepática con elevación de transaminasas, con o sin hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, tiempo de tromboplastina parcial prolongado o eosinofilia. Se ha observado rabdomiólisis en algunos pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. La hepatitis/insuficiencia hepática puede estar asociada con signos de hipersensibilidad que pueden incluir erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía o disfunción renal. Se debe recomendar a los pacientes con signos o síntomas de hepatitis que descontinúen las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina y busquen inmediatamente una evaluación médica, que debe incluir pruebas de enzimas hepáticas.

Las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina son un período crítico durante el cual se requiere un control clínico y de laboratorio intensivo de los pacientes para detectar eventos hepáticos potencialmente mortales. No se ha establecido la frecuencia óptima de monitoreo durante este período de tiempo.

Algunos expertos recomiendan el control clínico y de laboratorio con más frecuencia que una vez al mes y, en particular, incluyen el control de las pruebas de enzimas hepáticas al inicio del estudio, antes del aumento de la dosis y dos semanas después del aumento de la dosis. Después del período inicial de 18 semanas, se debe continuar con un control clínico y de laboratorio frecuente durante todo el tratamiento con nevirapina.

Las transaminasas deben controlarse inmediatamente si un paciente experimenta signos o síntomas que sugieran hepatitis y/o reacción de hipersensibilidad. Las transaminasas también deben controlarse de inmediato en todos los pacientes que desarrollen una erupción en las primeras 18 semanas de tratamiento.

Los médicos y pacientes deben estar atentos a la aparición de signos o síntomas de hepatitis, como fatiga, malestar general, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, deposiciones acólicas, hipersensibilidad hepática o hepatomegalia. El diagnóstico de hepatotoxicidad debe considerarse en este contexto, incluso si las transaminasas son inicialmente normales o son posibles diagnósticos alternativos.

Si se presenta hepatitis clínica o elevaciones de transaminasas combinadas con erupción cutánea u otros síntomas sistémicos, suspenda permanentemente las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina. No reinicie las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina después de la recuperación. En algunos casos, la lesión hepática progresa a pesar de la suspensión del tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Los pacientes con mayor riesgo de eventos hepáticos, incluidos eventos potencialmente fatales, son mujeres con recuentos elevados de células CD4+. En general, durante las primeras 6 semanas de tratamiento, las mujeres tienen un riesgo 3 veces mayor que los hombres de eventos hepáticos sintomáticos, a menudo asociados con exantema (6% versus 2%), y los pacientes con recuentos de células CD4+ más altos al inicio del tratamiento con nevirapina tienen un mayor riesgo de eventos hepáticos sintomáticos con nevirapina. En una revisión retrospectiva, las mujeres con recuentos de células CD4+ superiores a 250 células por mm³ tenían un riesgo 12 veces mayor de eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con las mujeres con recuentos de células CD4+ inferiores a 250 células por mm³ (11 % frente a 1 %).

Se observó un aumento del riesgo en hombres con recuentos de células CD4+ superiores a 400 células por mm³ (6 % frente al 1 % para hombres con recuentos de células CD4+ inferiores a 400 células por mm³). Sin embargo, todos los pacientes, independientemente del sexo, el recuento de células CD4+ o el historial de tratamiento antirretroviral, deben ser monitoreados por hepatotoxicidad ya que se han informado eventos adversos hepáticos sintomáticos en todos los recuentos de células CD4+. La coinfección con hepatitis B o C y/o el aumento de las transaminasas al inicio del tratamiento con nevirapina se asocian con un mayor riesgo de eventos sintomáticos posteriores (6 semanas o más después de comenzar con nevirapina) y aumentos asintomáticos de AST o ALT.

Se han observado concentraciones mínimas aumentadas de nevirapina en algunos pacientes con fibrosis hepática o cirrosis. Por lo tanto, controle cuidadosamente a los pacientes con fibrosis hepática o cirrosis en busca de evidencia de toxicidad inducida por fármacos. No administre comprimidos de lamivudina, nevirapina y zidovudina a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Reacciones de la piel

La nevirapina, un componente de los comprimidos de lamivudina, nevirapina y zidovudina, se ha asociado con reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, incluidos casos mortales, que se han producido con mayor frecuencia durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Estos han incluido casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y disfunción orgánica, incluida insuficiencia hepática.

Se ha observado rabdomiólisis en algunos pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de nevirapina. En ensayos clínicos controlados, se informaron erupciones de Grado 3 y 4 durante las primeras 6 semanas en el 2 % de los que recibieron nevirapina en comparación con menos del 1 % de los que recibieron placebo.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes que desarrollen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluidos, entre otros, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial y/o hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y disfunción renal) deben suspender permanentemente las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina y buscar una evaluación médica de inmediato. No reiniciar los comprimidos de lamivudina, nevirapina y zidovudina después de una erupción cutánea grave, erupción cutánea combinada con aumento de las transaminasas u otros síntomas, o una reacción de hipersensibilidad.

Si los pacientes presentan una sospecha de erupción asociada con nevirapina, mida las transaminasas inmediatamente. Suspender de forma permanente las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina en pacientes con elevaciones de transaminasas asociadas con erupción cutánea.

El tratamiento con nevirapina debe iniciarse con un período inicial de 14 días de 200 mg por día (150 mg por m² por día en pacientes pediátricos), que se ha demostrado que reduce la frecuencia de la erupción.

Suspenda las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina si un paciente experimenta una erupción grave o cualquier erupción acompañada de hallazgos constitucionales. No aumente la dosis de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina a un paciente que experimente una erupción de leve a moderada sin síntomas constitucionales durante el período inicial de 14 días de 200 mg por día (150 mg por m² por día en pacientes pediátricos) hasta la erupción se ha resuelto. La duración total del período de dosificación inicial una vez al día no debe exceder los 28 días, momento en el cual se debe buscar un régimen alternativo. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca si ocurre una erupción aislada de cualquier gravedad. La demora en suspender el tratamiento con tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina después de la aparición de la erupción puede provocar una reacción más grave.

Las mujeres parecen tener un mayor riesgo que los hombres de desarrollar sarpullido con nevirapina.

En un ensayo clínico, el uso concomitante de prednisona (40 mg por día durante los primeros 14 días de administración de nevirapina) se asoció con un aumento en la incidencia y gravedad de la erupción cutánea durante las primeras 6 semanas de tratamiento con nevirapina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de prednisona para prevenir la erupción cutánea asociada con la nevirapina.

Toxicidad hematológica/supresión de la médula ósea

La zidovudina, un componente de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina, se ha asociado con toxicidad hematológica que incluye neutropenia y

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



anemia, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1. Las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina deben usarse con precaución en pacientes que tienen un compromiso de la médula ósea evidenciado por un recuento de granulocitos inferior a 1000 células por mm³ o una hemoglobina inferior a 9,5 gramos por dL.

Se recomienda enfáticamente realizar hemogramas frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1 que reciben tratamiento con comprimidos de lamivudina, nevirapina y zidovudina. Se recomiendan hemogramas periódicos para otros pacientes infectados por el VIH-1. Si se desarrolla anemia o neutropenia, puede ser necesaria la interrupción de la dosificación.

Miopatía

La miopatía y la miositis, con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad del VIH-1, se han asociado con el uso prolongado de zidovudina, y por lo tanto pueden ocurrir con la terapia con tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina.

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluidos lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos han sido en mujeres.

El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis en pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovirales. El tratamiento con tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

Pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B

Exacerbaciones de las hepatitis posteriores al tratamiento: se han producido pruebas clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis después de la interrupción de lamivudina, un componente de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aparición de VHB resistente a lamivudina: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica en sujetos con infección dual por VIH-1 y VHB.

Se ha notificado la aparición de variantes del virus de la hepatitis B asociadas con la resistencia a lamivudina en sujetos infectados por el VIH-1 que han recibido regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina en presencia de infección concurrente por el virus de la hepatitis B.

Uso con regímenes basados en interferón y ribavirina

Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirina y lamivudina y zidovudina, deben ser monitoreados de cerca por toxicidades asociadas al tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia y anemia.

La interrupción de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina debe considerarse médicamente apropiada. También se debe considerar la reducción o suspensión de la dosis de interferón alfa, ribavirina o ambos si se observa un empeoramiento de las toxicidades clínicas, incluida la descompensación hepática (p. ej., Child-Pugh superior a 6).

Se ha notificado exacerbación de la anemia en pacientes coinfectados con VIH-1/VHC que recibieron ribavirina y zidovudina. No se recomienda la coadministración de tabletas de ribavirina y lamivudina, nevirapina y zidovudina.

Pancreatitis

Las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis u otros factores de riesgo significativos para el desarrollo de pancreatitis.

El tratamiento con tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina debe suspenderse de inmediato si se presentan signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis.

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina, un componente de las tabletas se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con la exposición acumulada. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, las extremidades y los glúteos, puede ser solo parcialmente reversible y la mejora puede tardar meses o años después de cambiar a un régimen que no contenga zidovudina. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con productos que contienen zidovudina y, si es factible, se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo si se sospecha lipoatrofia.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Resistencia

La nevirapina, un componente de las tabletas, no debe usarse como agente único para tratar el VIH-1 o agregarse como agente único a un régimen fallido. El virus resistente emerge rápidamente cuando la nevirapina se administra como monoterapia. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para usar en combinación con nevirapina debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada. Al suspender un régimen antirretroviral que contenga nevirapina, se debe tener en cuenta la larga vida media de nevirapina; si se interrumpen al mismo tiempo los antirretrovirales con vidas medias más cortas que la nevirapina, las concentraciones plasmáticas bajas de nevirapina sola pueden persistir durante una semana o más y posteriormente puede desarrollarse resistencia del virus.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, que incluye lamivudina, zidovudina y nevirapina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado que ocurren trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Embarazo

Solo debe administrarse en el embarazo si los beneficios superan a los riesgos potenciales

Lactancia

Debido al potencial de (1) transmisión del VIH-1 (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en un bebé amamantado, indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo comprimidos de lamivudina, nevirapina y zidovudina.

Uso pediátrico

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se recomienda el uso de tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina en pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg porque es una combinación de dosis fija que no se puede ajustar para esta población de pacientes.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de lamivudina, nevirapina y zidovudina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

En general, se debe tener precaución en la administración de tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina en pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Insuficiencia renal

Se recomienda la reducción de la dosis de lamivudina y zidovudina en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml por minuto no deben recibir tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina porque es una combinación de dosis fija que no se puede ajustar.

Deterioro hepático

Puede ser necesaria una reducción de la dosis diaria de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o cirrosis hepática. Las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina no se recomiendan para pacientes con insuficiencia hepática porque es una combinación de dosis fija que no se puede ajustar.

Debido a que se pueden observar niveles elevados de nevirapina y acumulación de nevirapina en pacientes con enfermedad hepática grave, no administre tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C, respectivamente).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Pacientes adultos y pediátricos con un peso mínimo de 35 kg

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Período inicial (primeros 14 días de dosificación)

Un comprimido de dosis fija de lamivudina, nevirapina y zidovudina (que contiene 150 mg de lamivudina, 200 mg de nevirapina y 300 mg de zidovudina) por vía oral una vez al día seguido de una dosis oral diaria de 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina 12 horas después.

Mantenimiento (Después de 14 días de dosificación)

Si los 14 días iniciales de dosificación se tolera sin ningún incidente de erupción cutánea, la dosis de mantenimiento recomendada es un comprimido de dosis fija de lamivudina, nevirapina y zidovudina (que contiene 150 mg de lamivudina, 200 mg de nevirapina y 300 mg de zidovudina) tomado por vía oral dos veces al día.

Las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina se pueden tomar con o sin alimentos.

Seguimiento de pacientes

La monitorización clínica y de laboratorio intensiva, incluidas las pruebas de enzimas hepáticas, es esencial al inicio y durante las primeras 18 semanas de tratamiento.

No se ha establecido la frecuencia óptima de seguimiento durante este período. Algunos expertos recomiendan el control clínico y de laboratorio con más frecuencia que una vez al mes y, en particular, incluir el control de las pruebas de enzimas hepáticas al inicio, antes del aumento de la dosis y dos semanas después del aumento de la dosis. Después del período inicial de 18 semanas, se debe continuar con un control clínico y de laboratorio frecuente durante todo el tratamiento con comprimidos de lamivudina, zidovudina y nevirapina. En algunos casos, la lesión hepática ha progresado a pesar de la interrupción del tratamiento.

Ajuste de dosis

Debido a que las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina son una combinación de dosis fija y no se pueden ajustar, no se recomiendan para:

- **pacientes pediátricos que pesen menos de 35 kg.**
- **pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml por minuto.**

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- pacientes con insuficiencia hepática.
- pacientes que experimenten reacciones adversas limitantes de la dosis.

Las formulaciones orales líquidas y sólidas de los componentes individuales de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina están disponibles para estas poblaciones.

Pacientes con erupción

Suspenda las tabletas si un paciente experimenta una erupción grave o cualquier erupción acompañada de hallazgos constitucionales. No aumente la dosis de nevirapina si un paciente experimenta un sarpullido de leve a moderado sin síntomas constitucionales durante el período inicial de 14 días de 200 mg por día hasta que se haya resuelto el sarpullido. La duración total del período de dosificación inicial una vez al día no debe exceder los 28 días, momento en el cual se debe buscar un régimen alternativo.

Pacientes con eventos hepáticos

Si ocurre un evento hepático clínico (sintomático), suspenda permanentemente las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina. No reinicie las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina después de la recuperación.

Pacientes con interrupción de dosis

Para los pacientes que interrumpieron la dosificación de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina durante más de 7 días, reinicie la dosificación recomendada de las tabletas de lamivudina, nevirapina y zidovudina nevirapina utilizando la dosificación del período inicial durante 14 días.

INTERACCIONES:

Zidovudina

Agentes antagonistas con zidovudina

Debe evitarse el uso concomitante de zidovudina con los siguientes fármacos ya que se ha demostrado una relación antagónica *in vitro*:

- Estavudina

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Doxorubicina
- Análogos de nucleósidos, por ejemplo, ribavirina

Agentes hematológicos/supresores de la médula ósea/citotóxicos

La coadministración con los siguientes fármacos puede aumentar la toxicidad hematológica de la zidovudina:

- Ganciclovir
- interferón alfa
- ribavirina
- Otros agentes supresores de la médula ósea o citotóxicos

Lamivudina

Sorbitol

La coadministración de dosis únicas de lamivudina y sorbitol resultó en una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en las exposiciones a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.

Nevirapina

La nevirapina se metaboliza principalmente en el hígado a través de las isoenzimas 3A y 2B6 del citocromo P450. Se sabe que la nevirapina es un inductor de estas enzimas. Como resultado, los medicamentos que son metabolizados por estos sistemas enzimáticos pueden tener niveles plasmáticos más bajos de lo esperado cuando se administran conjuntamente con nevirapina.

Los datos de la Tabla A se basan sobre los resultados de los ensayos de interacción de medicamentos realizados en sujetos seropositivos para el VIH-1, a menos que se indique lo contrario. Además de las interacciones medicamentosas establecidas, puede haber interacciones farmacocinéticas potenciales entre la nevirapina y otras clases de medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450.

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción de medicamentos en sujetos seropositivos para el VIH-1 para algunas clases de medicamentos enumerados en la Tabla A, se puede justificar un control clínico adicional cuando se administren conjuntamente estos medicamentos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La interacción *in vitro* entre la nevirapina y el agente antitrombótico warfarina es compleja. Como resultado, cuando se administran estos medicamentos de manera concomitante, los niveles de warfarina en plasma pueden cambiar con el potencial de aumentos en el tiempo de coagulación. Cuando se coadministra warfarina con nevirapina, los niveles de anticoagulación deben controlarse con frecuencia.

Tabla A. Interacciones farmacológicas establecidas y potenciales: uso con precaución, puede ser necesario modificar la dosis o el régimen debido a la interacción farmacológica

Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración de nevirapina o fármaco concomitante	Comentario Clínico
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la proteasa (IP)		
Atazanavir/ritonavir*	↓ Atazanavir ↑ Nevirapina	No coadministre nevirapina con atazanavir porque nevirapina reduce sustancialmente la exposición a atazanavir y existe un riesgo potencial de toxicidad asociada a la nevirapina debido al aumento de la exposición a la nevirapina.
Fosamprenavir*	↓ Amprenavir ↑ Nevirapina	No se recomienda la administración conjunta de nevirapina y fosamprenavir sin ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir*	↓ Amprenavir ↑ Nevirapina	No se requieren ajustes de dosis cuando se coadministra nevirapina con 700/100 mg de fosamprenavir/ritonavir dos veces diariamente. No se ha estudiado la combinación de nevirapina administrada con fosamprenavir/ritonavir una vez al día.
Indinavir*	↓ Indinavir	No se han determinado las dosis apropiadas de la

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		combinación de indinavir y nevirapina con respecto a la eficacia y seguridad.
Lopinavir/ritonavir*	↓Lopinavir	<p>Posología en pacientes adultos: Se recomienda un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir a tabletas de 500/125 mg dos veces al día o 533/133 mg (6,5 ml) de solución oral dos veces al día cuando se usa en combinación con nevirapina.</p> <p>Ni los comprimidos de lopinavir/ritonavir ni la solución oral deben administrarse una vez al día en combinación con nevirapina.</p> <p>Dosificación en pacientes pediátricos: Ni los comprimidos de lopinavir/ritonavir ni la solución oral deben administrarse una vez al día en combinación con nevirapina.</p>
Nelfinavir *	↓Nelfinavir M8 Metabolito ↓Nelfinavir Cmín	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de nevirapina y nelfinavir con respecto a la seguridad y eficacia.
Saquinavir/ritonavir	No se ha evaluado la interacción entre nevirapina y saquinavir/ritonavir.	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de nevirapina y saquinavir/ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)		
Efavirenz*	↓ Efavirenz	No se han establecido las dosis apropiadas de estas combinaciones con respecto a la seguridad y eficacia.
Delavirdina Etravirina Ralpivirina		Las concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas. La nevirapina no debe coadministrarse con otro NNRTI ya que no se ha demostrado que esta combinación sea beneficiosa.
Agentes antivirales contra la hepatitis C		
Boceprevir	Las concentraciones plasmáticas de boceprevir pueden disminuir debido a la inducción de CYP3A4/5 por nevirapina.	La nevirapina y el boceprevir no deben administrarse conjuntamente porque las disminuciones en las concentraciones plasmáticas de boceprevir pueden provocar una reducción de la eficacia.
Telaprevir	Las concentraciones plasmáticas de telaprevir pueden disminuir debido a la inducción de CYP3A4 por nevirapina y las concentraciones plasmáticas de nevirapina pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por telaprevir.	Nevirapina y telaprevir no deben administrarse conjuntamente porque los cambios en las concentraciones plasmáticas de nevirapina, telaprevir o ambos pueden provocar una reducción de la eficacia de telaprevir o un aumento de los eventos adversos asociados con la nevirapina.
Otras agentes		
Analgésicos: Metadona*	↓ Metadona	Los niveles de metadona se redujeron; es posible que se

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		<p>requieran dosis más altas para prevenir los síntomas de abstinencia de opiáceos.</p> <p>Los pacientes en tratamiento con metadona que comienzan la terapia con nevirapina deben ser monitoreados para detectar signos de abstinencia y la dosis de metadona debe ajustarse en consecuencia.</p>
Antiarrítmicos: amiodarona, disopiramida, lidocaína	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.
Antibióticos: Claritromicina*	↓ Claritromicina ↑ 14-OH claritromicina	La exposición a claritromicina disminuyó significativamente con nevirapina; sin embargo, las concentraciones del metabolito 14-OH aumentaron. Debido a que el metabolito activo de la claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo <i>Mycobacterium aviumintracellulare</i> , la actividad general contra este patógeno puede verse alterada. Se deben considerar alternativas a la claritromicina, como la azitromicina.
Rifabutina*	↑Rifabutina	Las concentraciones de rifabutina y sus metabolitos aumentaron moderadamente. Sin embargo, debido a la alta variabilidad entre sujetos, algunos pacientes pueden experimentar grandes aumentos en la exposición a

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		<p>rifabutina y pueden tener un mayor riesgo de toxicidad por rifabutina.</p> <p>Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante.</p>
Rifampicina*	↓ Nevirapina	<p>Nevirapina y rifampicina no deben administrarse de forma concomitante porque la disminución de las concentraciones plasmáticas de nevirapina puede reducir la eficacia del fármaco. Los médicos que necesitan tratar a pacientes coinfectados con tuberculosis y que usan un régimen que contiene nevirapina pueden usar rifabutina en su lugar.</p>
Anticonvulsivos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida	Las concentraciones plasmáticas de nevirapina y del anticonvulsivo pueden disminuir.	<p>Usar con precaución y monitorear la respuesta virológica y los niveles de anticonvulsivantes.</p>
Antifúngicos: fluconazol*	↑Nevirapina	<p>Debido al riesgo de una mayor exposición a la nevirapina, se debe tener precaución en la administración concomitante y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos asociados con la nevirapina.</p>
Ketoconazol*	↓ Ketoconazol	<p>No se debe administrar nevirapina y ketoconazol de forma concomitante porque la disminución de las concentraciones</p>

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		plasmáticas de ketoconazol puede reducir la eficacia del fármaco.
Itraconazol	↓ Itraconazol	Nevirapina e itraconazol no deben administrarse concomitantemente debido a la posible disminución de las concentraciones plasmáticas de itraconazol que pueden reducir la eficacia del fármaco.
Antitrombóticos: Warfarina	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar.	Efecto potencial sobre la anticoagulación. Se recomienda monitorear los niveles de anticoagulación.
Bloqueadores de los canales de calcio: Diltiazem, nifedipina, verapamilo	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones.
Quimioterapia contra el cáncer: ciclofosfamida	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones.
Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones.
Agentes de motilidad: cisaprida	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones.
Agonistas opiáceos: fentanilo	Las concentraciones plasmáticas pueden disminuir.	No se han establecido las dosis apropiadas para estas combinaciones.
Anticonceptivos orales: Etinilestradiol y noretindrona*	↓ etinilestradiol ↓ noretindrona	A pesar de las exposiciones más bajas a etinilestradiol y noretindrona cuando se coadministran con nevirapina, los informes de la literatura sugieren que la nevirapina no tiene efecto sobre las tasas de embarazo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		<p>entre las mujeres infectadas por el VIH que toman anticonceptivos orales combinados.</p> <p>Cuando se coadministra con nevirapina, no hay ajuste de dosis</p> <p>de etinilestradiol o noretindrona cuando se usan en combinación para la anticoncepción.</p> <p>Cuando estos anticonceptivos orales se utilizan para la regulación hormonal durante la terapia con nevirapina, se debe controlar el efecto terapéutico de la terapia hormonal.</p>
<p>* La interacción entre la nevirapina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas son predichas.</p>		

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se analizan se describen en precauciones y advertencias con mayor detalle:

- Toxicidad hematológica, incluidas neutropenia y anemia.
- Miopatía sintomática.
- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones de la hepatitis B.
- Descompensación hepática en pacientes coinfectados por VIH-1 y hepatitis C.
- Exacerbación de la anemia en pacientes coinfectados con VIH-1/VHC que reciben ribavirina y zidovudina.
- Pancreatitis.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Síndrome de reconstitución inmune.
- Lipoatrofia

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Lamivudina y Zidovudina

Lamivudina más zidovudina administrada como formulaciones separadas: En 4 ensayos aleatorizados y controlados de lamivudina 300 mg por día más zidovudina 600 mg por día, se observaron las siguientes reacciones adversas seleccionadas y anomalías de laboratorio (consulte las Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Reacciones adversas clínicas seleccionadas (frecuencia mayor o igual al 5 %) en 4 ensayos clínicos controlados con lamivudina 300 mg por día y zidovudina 600 mg por día

Reacción adversa	Lamivudina más zidovudina (n = 251)
Cuerpo en su conjunto	
Dolor de cabeza	35%
Malestar y fatiga	27%
Fiebre o escalofríos	10%
Digestivo	
Náuseas	33%
Diarrea	18%
Náuseas y vómitos	13%
Anorexia y/o disminución del apetito	10%
Dolor abdominal	9%
Calambres abdominales	6%

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dispepsia	5%
Sistema nervioso	
Neuropatía	12%
Insomnio y otros trastornos del sueño	11%
Mareos	10%
Trastornos depresivos	9%
Respiratorio	
Signos y síntomas nasales	20%
Tos	18%
Piel	
Erupciones cutáneas	9%
musculoesquelético	
Dolor musculoesquelético	12%
Mialgia	8%
Artralgia	5%

Se observó pancreatitis en 9 de los 2.613 pacientes adultos (0,3 %) que recibieron lamivudina en ensayos clínicos controlados.

Las anomalías de laboratorio seleccionadas observadas durante la terapia se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencias de anomalías de laboratorio seleccionadas entre adultos, en 4 ensayos clínicos controlados de lamivudina 300 mg por día más zidovudina 600 mg por día ^a

Prueba (Nivel anormal)	Lamivudina más Zidovudina % (n)
------------------------	---------------------------------

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Neutropenia (RAN<750/mm ³)	7,2% (237)
Anemia (Hgb<8 g/dL)	2,9% (241)
Trombocitopenia (plaquetas <50.000/mm ³)	0,4% (240)
ALT (>5 x LSN)	3,7% (241)
AST (>5 x LSN)	1,7% (241)
Bilirrubina (>2,5 x LSN)	0,8% (241)
Amilasa (>2 x LSN)	4,2% (72)

ULN = Límite superior de la normalidad.

RAN = Recuento absoluto de neutrófilos.

n = Número de pacientes evaluados.

^a Las frecuencias de estas anomalías de laboratorio fueron mayores en pacientes con anomalías de laboratorio leves al inicio del estudio.

Nevirapina

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes adultos: Las reacciones adversas más graves asociadas con la nevirapina son hepatitis, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad. La hepatitis/insuficiencia hepática puede estar aislada o asociada con signos de hipersensibilidad que pueden incluir erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía, o disfunción renal.

Reacción hepática

En ensayos clínicos controlados, se produjeron eventos hepáticos sintomáticos independientemente de la gravedad en el 4 % (rango de 0 % a 11 %) de los sujetos que recibieron nevirapina y en el 1 % de los sujetos en los grupos de control.

El género femenino y los recuentos de células CD4+ más altos (más de 250 células por mm³ en mujeres y más de 400 células por mm³ en hombres) colocan a los pacientes en mayor riesgo de sufrir estos eventos.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se observaron elevaciones asintomáticas de transaminasas (AST o ALT superiores a 5X ULN) en el 6 % (rango de 0 % a 9 %) de los sujetos que recibieron nevirapina y en el 6 % de los sujetos en los grupos de control.

La coinfección con hepatitis B o C y/o el aumento de las transaminasas al inicio del tratamiento con nevirapina se asocian con un mayor riesgo de eventos sintomáticos posteriores (6 semanas o más después de comenzar con nevirapina) y aumentos asintomáticos de AST o ALT.

Las anomalías de las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) se observaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron nevirapina que en los controles (ver Tabla 4).

Reacción de la piel

La toxicidad clínica más común de la nevirapina es el exantema, que puede ser grave o potencialmente mortal. La erupción ocurre con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de terapia. Las erupciones suelen ser erupciones cutáneas eritematosas maculopapulares de leves a moderadas, con o sin prurito, localizadas en el tronco, la cara y las extremidades. En ensayos clínicos controlados, se informaron erupciones de grado 1 y 2 en el 13 % de los sujetos que recibieron nevirapina en comparación con el 6 % que recibió placebo durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Se informaron erupciones de grado 3 y 4 en el 2 % de los que recibieron nevirapina en comparación con menos del 1 % de los que recibieron placebo. Las mujeres tienden a tener un mayor riesgo de desarrollar erupción cutánea asociada con la nevirapina.

Las experiencias adversas relacionadas con el tratamiento de intensidad moderada o grave observadas en más del 2 % de los sujetos que recibieron nevirapina en ensayos controlados con placebo se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Porcentaje de sujetos con eventos moderados o graves relacionados con el fármaco en ensayos controlados con placebo en adultos

	Prueba 1090 ¹		Ensayos 1037, 1038, 1046 ²	
	Nevirapina	Placebo	Nevirapina	Placebo
	(n=1121)	(n=1128)	(n=253)	(n=203)
Exposición mediana (semanas)	58	52	28	28

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cualquier evento adverso	15%	11%	32%	13%
Erupción	5	2	7	2
Náuseas	1	1	9	4
Granulocitopenia	2	3	<1	0
Dolor de cabeza	1	<1	4	1
Fatiga	<1	<1	5	4
Diarrea	<1	1	2	1
Dolor abdominal	<1	<1	2	0
Mialgia	<1	0	1	2

¹ La terapia de base incluyó 3TC para todos los sujetos y combinaciones de NRTI e IP. Los sujetos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 200 células/mm³.

² la terapia de base incluyó ZDV y ZDV+ddl; en algunos sujetos se administró monoterapia con nevirapina. Los sujetos tenían un recuento de células CD4+ superior o igual a 200 células/mm³.

Anomalías de laboratorio

Las anomalías en las pruebas de enzimas hepáticas (AST, ALT) se observaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron nevirapina que en los controles (Tabla 4). Las elevaciones asintomáticas de GGT ocurren con frecuencia, pero no son una contraindicación para continuar la terapia con nevirapina en ausencia de elevaciones en otras pruebas de enzimas hepáticas. Se observaron otras anomalías de laboratorio (bilirrubina, anemia, neutropenia, trombocitopenia) con frecuencias similares en los ensayos clínicos que compararon los regímenes de nevirapina y de control (consulte la Tabla 4).

Tabla 4 Porcentaje de sujetos adultos con anomalías de laboratorio

	Prueba 1090 ¹		Ensayos 1037, 1038, 1046 ²	
	Nevirapina	Placebo	Nevirapina	Placebo

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Anormalidad de laboratorio	(n=1121)	(n=1128)	(n=253)	(n=203)
Química de la sangre				
SGPT (ALT) >250 U/L	5	4	14	4
SGOT (AST) >250 U/L	4	3	8	2
Bilirrubina >2.5 mg/dL	2	2	2	2
Hematología				
Hemoglobina <8 g/dL	3	4	0	0
Plaquetas <50.000/mm ³	1	1	<1	2
Neutrófilos <750/mm ³	13	14	4	1

¹ La terapia de base incluía 3TC para todos los sujetos y combinaciones de NRTI e IP. Los sujetos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 200 células/mm³.

² La terapia de base incluyó ZDV y ZDV+ddl; En algunos sujetos se administró monoterapia con nevirapina. Los sujetos tenían un recuento de células CD4+ superior o igual a 200 células/mm³.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes pediátricos

Los eventos adversos se evaluaron en el ensayo BI 1100.1032 (ACTG 245), un ensayo doble ciego controlado con placebo de nevirapina (n=305) en el que los sujetos pediátricos recibieron un tratamiento combinado con nevirapina. En este ensayo, se informó que dos sujetos experimentaron el síndrome de Stevens-Johnson o el síndrome de transición de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. La seguridad también se evaluó en el ensayo BI 1100.882 (ACTG 180), un ensayo abierto de nevirapina (n=37) en el que se siguió a los sujetos durante una duración media de 33,9 meses (rango: 6,8 meses a 5,3 años, incluido el seguimiento a largo plazo en 29 de estos sujetos en el ensayo BI 1100.892). Los eventos adversos relacionados con la nevirapina informados con mayor frecuencia en sujetos pediátricos fueron

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



similares a los observados en adultos, con la excepción de la granulocitopenia, que se observó con mayor frecuencia en niños que recibieron zidovudina y nevirapina. También se informaron casos de reacción alérgica, incluido un caso de anafilaxia.

La seguridad de la nevirapina también se examinó en el ensayo BI 1100.1368, un ensayo clínico aleatorizado y abierto realizado en Sudáfrica en el que 123 sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo entre 3 meses y 16 años recibieron un tratamiento combinado con suspensión oral de nevirapina, lamivudina y zidovudina durante 48 semanas. Se informó erupción en el 21 % de los sujetos, 4 (3 %) de los cuales suspendieron el fármaco debido a la erupción. Los 4 sujetos experimentaron la erupción al principio del curso de la terapia (menos de 4 semanas) y se resolvió al suspender la nevirapina.

Otros eventos adversos clínicamente importantes (toda causalidad) incluyen neutropenia (9 %), anemia (7 %) y hepatotoxicidad (2 %).

Experiencia posterior a la comercialización

Lamivudina y Zidovudina

Se han identificado las siguientes reacciones durante el uso posterior a la aprobación de lamivudina, nevirapina y zidovudina. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo como un todo: Redistribución/acumulación de grasa corporal.

Cardiovascular: Miocardiopatía.

Endocrino y Metabólico: Ginecomastia, hiperglucemia.

Gastrointestinales: pigmentación de la mucosa oral, estomatitis.

Generales: Vasculitis, debilidad.

Hemático y linfático: Anemia (incluyendo aplasia pura de glóbulos rojos y anemias que progresan con la terapia), linfadenopatía, esplenomegalia.

Hepático y pancreático: acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación de hepatitis B posterior al tratamiento.

Hipersensibilidad: Reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxia), urticaria.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Musculoesquelético: debilidad muscular, elevación de CPK, rabdomiólisis.

Nervioso: Parestesia, neuropatía periférica, convulsiones.

Respiratorio: sonidos respiratorios anormales/sibilancias.

Piel: Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Nevirapina

Cuerpo como un todo: fiebre, somnolencia, abstinencia de drogas, redistribución/acumulación de grasa corporal

Gastrointestinales: vómitos

Hígado y Biliar: ictericia, hepatitis fulminante y colestásica, necrosis hepática, insuficiencia hepática

Hematología: anemia, eosinofilia, neutropenia

Exploraciones complementarias: fósforo sérico disminuido

Musculoesquelético: artralgia, rabdomiólisis asociada con reacciones cutáneas y/o hepáticas

Neurológico: parestesia

Piel: se han informado reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia, angioedema, erupciones ampollosas, estomatitis ulcerosa y urticaria. Además, síndrome de hipersensibilidad y reacciones de hipersensibilidad con exantema asociado con hallazgos constitucionales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, malestar general, fatiga o anomalías hepáticas significativas, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) más uno o más de los siguientes: se han informado hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia, linfadenopatía y/o disfunción renal.

En la vigilancia posterior a la comercialización, la anemia se ha observado con mayor frecuencia en niños, aunque no se puede descartar el desarrollo de anemia debido al uso concomitante de medicamentos.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



NORMA FARMACOLÓGICA:

4.1.3.0. N30

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar al presente concepto la información farmacológica allegada mediante radicado 20181215544

3.1.13.3 ACIDO RETINOICO

Expediente : 20159156
Radicado : 20191036015
Fecha : 28/02/2019
Fecha C.R. : 27/07/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100 mL de loción contiene 0,05 g de ácido retinoico (tretinoína)

Forma farmacéutica: Loción

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, posología, interacciones) para el producto ácido retinoico 0,05% loción.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL de loción contiene 0,05 g de ácido retinoico

FORMA FARMACÉUTICA:

Loción

INDICACIONES:

Tratamiento del acné vulgar

CONTRAINDICACIONES:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo

Mujeres que planean un embarazo

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones de empleo

Debido a posibles fenómenos de intolerancia como edema temporal y eczematización, es deseable repetir la prueba en una superficie de piel reducida (punto de prueba) durante las primeras aplicaciones.

Si se produce una reacción del tipo de hipersensibilidad o una irritación grave, el tratamiento debe interrumpirse de forma temporal o incluso permanente.

En caso de aplicación accidental sobre mucosas, ojos, boca, fosas nasales o sobre una herida abierta, enjuagar cuidadosamente con agua tibia.

Debido al carácter irritante del tratamiento, se debe evitar el uso concomitante de productos cosméticos limpiadores astringentes y agentes secantes o irritantes (como productos perfumados o alcohólicos).

Se debe evitar la exposición a la luz solar y lámparas ultravioleta que causen irritación adicional.

Sin embargo, se puede continuar el tratamiento, si la exposición al sol se reduce al mínimo (protección con sombrero y crema solar) y el ritmo de las aplicaciones se ajusta.

En caso de exposición solar excepcional (por ejemplo: un día de mar), no aplicar el día anterior, el mismo día y el día siguiente.

Si la exposición previa ha resultado en quemaduras por “quemaduras solares”, espere hasta que se recupere por completo antes de comenzar el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides orales están asociados con defectos de nacimiento. Cuando se usan de acuerdo con la información de prescripción, generalmente se considera que los retinoides tópicos inducen una exposición sistémica baja debido a la absorción dérmica mínima. Sin embargo, los factores individuales (p. ej., daños en la piel, uso excesivo) pueden contribuir a una mayor exposición sistémica.

Embarazo

En animales: se ha demostrado que la tretinoína es teratogena por vía oral; localmente y en dosis altas, induce malformaciones esqueléticas menores.

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En mujeres embarazadas o que planean quedarse embarazadas, el medicamento está contraindicado.

Si se utiliza en una paciente embarazada o si una paciente tratada con este medicamento queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

No se sabe si la tretinoína se secreta en la leche humana después de la administración, pero se sabe que los retinoides administrados por vía oral y sus metabolitos se secretan en la leche humana. Por lo tanto, no debe utilizarse en mujeres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica (externa)

DOSIFICACIÓN:

Acné

La dosis inicial es una aplicación por la noche. La frecuencia de las aplicaciones se ajustará en función de las reacciones obtenidas.

Evite los ojos, la boca, los pliegues paranasales y las membranas mucosas.

Es solo para uso tópico.

En caso de irritación primaria significativa, cambie a una aplicación cada dos días.

Es necesario prescribir una frecuencia de aplicación tal que evite reacciones de irritación desagradables; solo son aceptables un ligero eritema, una descamación moderada o incluso una ligera sensación de ardor.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Habrá que prever mayores reacciones en sujetos de piel fina, pelo rubio o pelirrojo, y elegir la posología más adecuada.

Para obtener el mejor resultado, el paciente debe ser advertido de las reacciones normales que marcan el inicio del tratamiento: irritación primaria y eflorescencia transitoria; debe revisarse regularmente para ajustar la dosis y minimizar la irritación primaria.

Se le debe advertir del carácter tardío de la mejoría, del interés de continuar la terapia hasta el tercer mes para obtener un resultado óptimo y de la necesidad de tratamiento.

La mejoría es claramente visible alrededor de la semana 6 de tratamiento, continúa alcanzando resultados óptimos alrededor de la semana 12 o la semana 14.

En esta fecha, o antes, si han desaparecido todos los elementos del acné, se puede pasar al tratamiento de mantenimiento con 2 o 3 aplicaciones por semana.

INTERACCIONES:

Debido al carácter irritante de este preparado, es preferible evitar cualquier producto que pueda causar irritación local (especialmente las soluciones alcohólicas).

REACCIONES ADVERSAS:

Puede aparecer una irritación reversible de la piel, desapareciendo al interrumpir el tratamiento o espaciar las aplicaciones. Puede producirse una sensación de calor o un ligero hormigueo después de la aplicación.

Riesgo de eccema de contacto. Las aplicaciones frecuentes pueden causar irritación y sequedad de la piel.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

13.1.14.0.N10

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar al presente concepto la información farmacológica allegada mediante radicado 20191036015.

3.1.13.4 EVDA SUSPENSIÓN ORAL

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Expediente : 20175819
Radicado : 20201012508
Fecha : 23/01/2020
Fecha C.R. : 16/03/2021
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE
SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada 100 mL contiene 1 g de Simeticona

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para el producto EVDA SUSPENSIÓN ORAL ya que, esta no se encuentra aprobada en actas.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL contiene 1 g de Simeticona

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oral

INDICACIONES:

Antiflatulento

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
Perforación y obstrucción intestinal conocida o sospechada.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si los síntomas empeoran o persisten, o en caso de estreñimiento prolongado, el paciente debe consultar con su médico

Población pediátrica

La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de simeticona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No hay evidencia de perjuicio en embarazadas, debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Lactancia

Se desconoce si la simeticona/ metabolitos se excretan en la leche materna.

No obstante, no se espera que haya excreción ni de este principio activo ni de metabolitos derivados debido a la falta de absorción y metabolización de la simeticona por parte de la madre.

Debido a que la simeticona no se absorbe a través del tracto gastrointestinal, este medicamento puede ser empleado en embarazadas y mujeres que estén en periodo de lactancia, siempre que el beneficio supere los riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología

Adultos y niños mayores de 12 años:

Administrar 10 ml, 3 veces al día.

No administrar más de 50 ml al día.

Población pediátrica:

Niños de 0 a 2 años: Administrar 2.5 ml, 3 veces al día administrados con el biberón o con otro alimento o líquido.

No administrar más de 22.5 ml al día.

Niños de 2 a 12 años: Administrar 4.5 ml, 3 veces al día.

No administrar más de 22.5 ml al día.

Forma de administración

La administración debe realizarse después de las comidas.

Agitar antes de usar.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 10 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones.

REACCIONES ADVERSAS:

Con la administración de simeticona se han informado de las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos gastrointestinales: Náuseas y estreñimiento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua o dificultad respiratoria.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONDICION DE VENTA:
Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:
8.1.6.0.N10

3.1.13.5 CLORHEXIDINA 4 mg TABLETAS MASTICABLES

Radicado : 2017116854
Fecha : 16/08/2017
Fecha C.R. : 19/05/2022
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:
Cada tableta masticable contiene 4 mg de Clorhexidina

Forma farmacéutica: Tableta masticable

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 las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto Clorhexidina 4 mg tabletas masticables, incluido en norma farmacológica 13.2.2.0.N10.

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

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta masticable contiene 4 mg de Clorhexidina

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta masticable

INDICACIONES:

Antiséptico bucal

CONTRAINDICACIONES:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

No deben utilizarse dosis superiores a las indicadas.

En pacientes con periodontitis, la clorhexidina causa un aumento de los cálculos supragingivales.

Mantener una adecuada higiene bucal, utilizando pasta de dientes especial antisarro, para reducir el acúmulo de sarro y la coloración de los dientes ocasionada por la clorhexidina.

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en el siguiente caso:

- **Empastes de los dientes incisivos; si la superficie o márgenes son rugosos, con la clorhexidina pueden adquirir una coloración permanente.**

Puede producir una leve coloración amarilla en las superficies dentales por su uso prolongado. La coloración es superficial y no afecta el esmalte dental y puede ser removido fácilmente con el uso de un dentífrico y profilaxis dental. Puede presentar alteraciones temporales en el sentido del gusto.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

No utilizarlos durante el embarazo o la lactancia. No existen datos suficientes sobre la utilización de clorhexidina en mujeres embarazadas.

No se han descrito trastornos de la fertilidad, ni acciones fetotóxicas, ni toxicidad peri-post natal, en estudios realizados con animales de experimentación.

Se desconoce si la clorhexidina se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Bucal

DOSIFICACIÓN:

Adultos 1 tableta masticable 3 veces al día

Si el paciente empeora, o los síntomas persisten después de 2 días de tratamiento, se evaluará la situación clínica

INTERACCIONES:

No se debe usar conjuntamente con otros medicamentos que contengan antisépticos.

REACCIONES ADVERSAS:

Durante el periodo de utilización de Clorhexidina se han comunicado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Incidencia más frecuente: cambio en el sentido del gusto, aumento de sarro (cálculos) en los dientes, pigmentación de los dientes, boca, empastes dentales y dentaduras postizas u otras prótesis bucales que es visible a la semana de iniciar el tratamiento. La coloración de los empastes puede ser permanente.

Incidencia menos frecuente o rara: irritación de la punta de la lengua; se han descrito lesiones descamativas superficiales (irritación bucal) en niños de 10 a 18 años de edad, las lesiones son pasajeras y pueden ser indoloras.

Incidencia rara: reacciones irritativas locales y raramente reacción anafilactoide, que incluye congestión nasal, sensación de falta de aire o dificultad para respirar, rash cutáneo, urticaria o prurito, hinchazón de la cara. En caso de aparecer debe suspenderse el tratamiento.

CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

13.2.2.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3.1. MEZCLA DE DIFUSION PULMONAR

Radicado : 20211161635
Fecha CR : 13/10/2021
Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios requiere concepto de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora sobre si el producto denominado MEZCLA DE DIFUSION PULMONAR,

- ¿requiere para su comercialización en Colombia Registro sanitario? dada la información consignada en el Radicado 20211161635-I22230937 folios 1-31 y que actualmente el producto NO se encuentra incluido en Normas farmacológicas.
- o si por las características del producto consultado, requiere ingresar a norma farmacológica y presentar toda la información de seguridad y eficacia para que pueda ser comercializado en territorio colombiano.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que por las características y uso propuesto para el producto MEZCLA DE DIFUSION PULMONAR es un medicamento con base en la definición del Decreto 677 de 1995, por tanto, para su comercialización en Colombia requiere evaluación farmacológica como parte de la obtención del registro sanitario.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 VALCOTE® ER 250 MG VALCOTE® ER 500 MG

Expediente : 19944041 / 20119257
Radicado : 20191211393 / 20191211396 / 20221094013
Fecha : 23/05/2022
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 269.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 250 mg de Ácido Valproico
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 538.1 mg de Divalproato Sodico equivalente a 500 mg de Ácido Valproico

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita aclaración del Acta No. 24 del 2020, de la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) de la Comisión Revisora, mediante la cual conceptuó respecto a la posología y grupo etario VALCOTE®ER 250 mg y VALCOTE®ER 500 mg con el fin de que se revalúe el concepto en cuanto a la posología de los Valcote® ER, declarando aprobada aquella que corresponde a la forma farmacéutica de liberación extendida.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 del 2020 numeral 3.4.10., en el sentido que la posología para el producto de la referencia es la siguiente:

Posología y Método de Administración:

Niñas y mujeres en edad fértil

Divalproato sódico debe iniciarse y supervisarse preferiblemente por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, la manía o profilaxis de la migraña. Divalproato sódico no debe utilizarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos no sean efectivos o no se toleren.

Divalproato sódico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas de prevención del embarazo.

Después de que el médico tratante determina la aptitud del paciente, preferiblemente divalproato sódico debe prescribirse como monoterapia a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada.

La dosis diaria debe dividirse en al menos dos dosis separadas.

Profilaxis de ataques de migraña

Divalproato sódico debe únicamente iniciarse y supervisarse por un especialista con experiencia en el manejo de la migraña. El tratamiento debe únicamente iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no se toleran y el beneficio y riesgo deben considerarse cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento.

Generalidades

Divalproato sódico tabletas de liberación extendida es un producto previsto para la administración una vez al día.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Manía

Divalproato sódico tabletas de liberación extendida se administra por vía oral. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/kg/día administrada una vez al día. La dosis debe aumentarse tan rápido como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas.

En un ensayo clínico controlado con placebo de manía aguda o mixta, los pacientes fueron dosificados a una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima entre 85 y 125 mcg/mL. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día.

No existe ningún cuerpo de evidencia disponible de ensayos controlados para guiar al clínico en el manejo a largo plazo de un paciente que mejore durante el tratamiento con divalproato sódico tabletas de liberación extendida de un episodio maniaco agudo. Aunque generalmente se acepta que es deseable un tratamiento farmacológico de la manía más allá de una respuesta aguda, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maniacos, no existen datos que respalden los beneficios de divalproato sódico tabletas de liberación extendida en tales tratamientos de largo plazo (es decir, mayores a 3 semanas).

Epilepsia

Divalproato sódico está indicado como monoterapia y terapia adyuvante para las crisis epilépticas parciales complejas, y en crisis epilépticas de ausencias simples y complejas en adultos y pacientes pediátricos de 10 o más años de edad. A medida que la dosis de Divalproato sódico se titula de forma ascendente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden afectarse.

Crisis Epilépticas Parciales Complejas (CEPC) en adultos y niños de 10 o más años de edad.

Monoterapia (terapia inicial):

Divalproato sódico no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día.

La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se está en el rango terapéutico

Acta No. 01 de 2023 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales mínimas de valproato mayores de 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de mejor control de las crisis epilépticas con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a monoterapia:

Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se está en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

La dosis de medicamentos antiepilépticos (MAE) concomitantes puede normalmente reducirse en aproximadamente 25% cada dos semanas. Esta reducción puede iniciar al comienzo de la terapia con divalproato sódico o aplazarse una a dos semanas si existe inquietud de que las crisis epilépticas probablemente se presenten si se realiza la reducción. La velocidad y duración de la suspensión del MAE concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deben monitorearse estrictamente durante este periodo para determinar si existe aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas.

Terapia adyuvante:

Divalproato sódico puede agregarse al régimen del paciente a una dosis entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana hasta alcanzar la respuesta clínica óptima.

Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se está en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis epilépticas parciales complejas en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además de

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



divalproato sódico, no fue necesario ningún ajuste de la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, como valproato puede interactuar con estos u otros MAE administrados concurrentemente, así como con otros medicamentos, se recomienda determinar la concentración plasmática de forma periódica de los MAE concomitantes durante el inicio de la terapia.

Crisis epilépticas de ausencias simples y complejas en adultos y niños de 10 o más años de edad.

La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, con aumento a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis epilépticas se controlen o los efectos secundarios no permitan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis epilépticas de ausencia variarán entre el rango de 50 y 100 mcg/mL.

Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o más altas.

A medida que la dosis de divalproato sódico se titula de forma ascendente, pueden afectarse las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína.

Los medicamentos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que el medicamento es administrado para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estados epilépticos con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

Profilaxis de la Migraña

La dosis inicial recomendada es 500 mg una vez al día durante una semana, de ahí en adelante con aumentos hasta a 1.000 mg una vez al día. Aunque dosis diferentes a 1.000 mg una vez al día de divalproato sódico de liberación extendida no se han evaluado en pacientes con migraña, el rango de dosis efectiva de divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico en estos pacientes es de 500 a 1.000 mg/día. Como ocurre con otros productos de valproato, la dosis de divalproato sódico de liberación extendida debe individualizarse y podrían requerirse ajustes de la dosis. Divalproato sódico tabletas de liberación extendida no es bioequivalente a divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico. Si un paciente requiere

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ajustes de dosis más pequeños que los disponibles con divalproato sódico de liberación extendida, deberá utilizarse divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico. Divalproato sódico debe únicamente iniciarse y supervisarse por un especialista con experiencia en el manejo de la migraña. El tratamiento debe únicamente iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no se toleran y el beneficio y riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento.

Cambio a divalproato sódico de liberación extendida

En pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 o más años de edad con epilepsia que estaban recibiendo previamente divalproato sódico, divalproato sódico de liberación extendida debe administrarse una vez al día utilizando 8 a 20% más de la dosis diaria total de divalproato sódico (según tabla a continuación). Para los pacientes cuya dosis diaria total de divalproato sódico no puede ser directamente convertida a divalproato sódico de liberación extendida, se debe considerar, a discreción del clínico, aumentar la dosis diaria total de divalproato sódico del paciente al siguiente nivel más alto de dosis antes de la conversión a la dosis diaria total apropiada de divalproato sódico de liberación extendida. No existen datos suficientes que permitan una recomendación del factor de conversión para los pacientes con dosis de divalproato sódico mayores a 3.125 mg/día.

<i>Divalproato sódico Dosis diaria total (mg)</i>	<i>Divalproato sódico de liberación extendida (mg)</i>
500* - 625	750
750* - 875	1.000
1.000* - 1.125	1.250
1.250 - 1.375	1.500
1.500 - 1.625	1.750
1.750	2.000
1.875 - 2.000	2.250
2.125 - 2.250	2.500
2.375	2.750
2.500 - 2.750	3.000
2.875	3.250
3.000 - 3.125	3.500

* Estas dosis diarias totales de divalproato sódico no pueden convertirse directamente a un 8 a 20% más de la dosis diaria total de divalproato sódico de

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



liberación extendida, debido a que las concentraciones requeridas de divalproato sódico de liberación extendida no están disponibles. Se puede considerar, a discreción del clínico, aumentar la dosis diaria total de divalproato sódico del paciente al siguiente nivel más alto de dosis antes de la conversión a la dosis diaria total apropiada de divalproato sódico de liberación extendida.

Las concentraciones C_{min} plasmáticas de divalproato sódico de liberación extendida son equivalentes a las de divalproato sódico, pero pueden variar en los diferentes pacientes después de la conversión. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si se está en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL).

Recomendaciones generales de dosificación

Pacientes geriátricos

Debido a la disminución en la depuración del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los adultos mayores, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. Las dosis iniciales en los adultos mayores menores de 250 mg pueden únicamente alcanzarse mediante la utilización de otras formulaciones de divalproato sódico. La dosis debe aumentarse más lentamente y con monitoreo regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica final debe alcanzarse con base tanto en la tolerabilidad como en la respuesta clínica.

Eventos adversos relacionados con la dosis

La frecuencia de los eventos adversos (particularmente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato ≥ 110 mcg/mL (mujeres) o ≥ 135 mcg/mL (hombres). El beneficio de mejor efecto terapéutico con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de un aumento en la incidencia de las reacciones adversas.

Irritación GI

Los pacientes que experimentan irritación GI pueden beneficiarse de la administración del medicamento con alimento o del inicio de la terapia con dosis más bajas de divalproato sódico tabletas con recubrimiento entérico.

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cumplimiento farmacológico

Los pacientes deben ser informados de tomar divalproato sódico de liberación extendida todos los días en la forma que se les prescribió. Si se omite una dosis, ésta deberá tomarse tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. Si una dosis se omite, el paciente no debe duplicar la siguiente dosis. Divalproato sódico tabletas de liberación extendida debe administrarse por vía oral. Divalproato sódico tabletas de liberación extendida están destinadas a administrarse una vez al día por vía oral.

Divalproato sódico tabletas de liberación extendida deben ingerirse enteras y no triturarse o masticarse. Divalproato sódico tabletas de liberación extendida es un producto previsto para la administración una vez al día.

Siendo las 16:00 del día 20 de enero de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON**
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL

Acta No. 01 de 2023 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

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

