



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 15 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 21, 22, 23 DE JULIO DE 2021
SESIÓN ORDINARIA ABRIL, MAYO Y JUNIO DE 2021

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 14 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 TELMISARTÁN 80 MG + AMLODIPINA 5MG - 10MG + CLORTALIDONA

2.5MG- 25MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202706
Radicado : 20211094975
Fecha : 14/05/2021
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipina 5mg - clortalidona 12,5mg
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipina 5mg - clortalidona 25mg
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipina 10mg - clortalidona 12,5mg
Cada tableta recubierta contiene telmisartán 80 mg- amlodipina 10mg - clortalidona 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos cuya presión arterial ya esté 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).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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, rabdomiólisis, 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.

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 ($\geq 1/1.000$ 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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Raras	síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, disgeusia, temblores
Muy raras	
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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy raras	
Frecuencia no conocida	
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. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de 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 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.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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 predispuestos.

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.

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

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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 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 asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el manejo de pacientes con hipertensión arterial que requieren dos o más medicamentos debe ser individualizado de acuerdo con la respuesta clínica y tolerabilidad a cada principio activo. Adicionalmente, el ajuste posológico en cada paciente es cambiante lo que dificulta el uso en asociaciones a dosis fija. Por lo anterior la sala ve inconveniente la asociación triple propuesta por el interesado.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El ensayo clínico allegado como soporte de la solicitud de la asociación a dosis fija de Telmisartan, amlodipino y clortalidona (TRIUMPH- TRIPLE Pill Vs. Usual care Management for Patients with mild to moderate hypertension) es insuficiente para sustentar la indicación “ Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos cuya presión arterial ya esté 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”, por cuanto:

- Incluyó pacientes con hipertensión leve a moderada que no recibían tratamiento farmacológico o este era mínimo, los cuales no serían candidatos para recibir terapia triple ya que no corresponden a pacientes con hipertensión arterial refractaria o de difícil manejo.
- La diferencia encontrada en la disminución de las cifras de tensión arterial no corresponde, necesariamente, a un beneficio característico de la asociación de tres principios activos en un solo comprimido a dosis fija, si no a que dicha diferencia puede ser mejor explicada por que el grupo de la triple asociación recibió en promedio un mayor número de clases antihipertensivos (2.7 Vs 1.4).
- Fue un estudio con diseño abierto que utilizó como variable de desenlace el cumplimiento de metas en cifras de tensión arterial, con criterios que excluyeron pacientes que tomaban dos o más medicamentos antihipertensivos, incluyó un reducido número de pacientes y corto tiempo de seguimiento, sin un grupo de comparación adecuado y bien definido, limitaciones metodológicas que no permiten establecer un balance beneficio – riesgo favorable para la asociación propuesta.
- Adicionalmente, en el estudio no se pudo establecer un beneficio en la adherencia al tratamiento farmacológico, que es la posible ventaja de las asociaciones a dosis fijas.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 YMM1

Expediente : 20201632
Radicado : 20211081826
Fecha : 27/04/2021
Interesado : QUIRURGICOS LTDA

Composición:

Cada mililitro contiene Citrato de ytrio (Y-90) 37 a 370 MBq

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión Coloidal para inyección local

Indicaciones

Irradiación terapéutica de la hipertrofia sinovial de la articulación de la rodilla (sinoviortesis radioisotópica) principalmente para monoartritis u oligoartritis en enfermedades reumáticas inflamatorias, crónicas especialmente la poliartritis reumatoidea

Contraindicaciones

Embarazo, casos de artritis séptica, en caso de rotura de quistes sinoviales, hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Los radiofármacos deben ser recibidos y administrados exclusivamente por personal cualificado. Su recepción, almacenamiento, uso transporte y eliminación estar sujetos a las normas y licencias correspondientes

Reacciones adversas

Para los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada por el beneficio esperado. La actividad administrada debe corresponder a la menor dosis de radiación posible que sea compatible con el resultado terapéutico esperado: la exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y aun potencial desarrollo de efectos hereditarios

Interacciones

Se recomienda un intervalo de al menos 8 días tras el uso de medios de contraste, ya que habitualmente contiene EDTA u otros quelantes que pueden desplazar el ytrio de la forma coloidal

Vía de administración: Administración intraarticular

Dosificación y grupo etario

Actividad administrada de 222MBq de ytrio-90 inyectada en la articulación de la rodilla en un área sinovial de 150 cm², se obtiene una dosis absorbida de 50 Gy a una profundidad de 2.5 mm-

Condición de venta: Control especial

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
- Evaluación farmacológica de nueva concentración

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Protección de datos no divulgados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos encuentra que el interesado no presenta información de estudios que soporten la utilidad de Citrato de ytrio (Y-90) 37 a 370 MBq en la indicación *“Irradiación terapéutica de la hipoertrofia sinovial de la articulación de la rodilla (sinoviortesis radioisotópica) principalmente para monoartritis u oligoartritis en enfermedades reumáticas inflamatorias, crónicas especialmente la poliartritis reumatoidea”*. El ytrio 90 ya está incluido en normas farmacológicas; el interesado presenta una nueva forma farmacéutica, con diferente sal y concentración de ytrio 90, por lo cual no amerita declaración de nueva entidad química y protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002. Tampoco cumple requisitos para ser incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.5.2 REKAMBYS® 300 MG/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20201942
Radicado : 20211085571
Fecha : 03/05/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada mililitro de suspensión Inyectable de Liberación Prolongada contiene Rilpivirina 300mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones:

REKAMBYS® está indicado, en combinación con la inyección de cabotegravir, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) y sin sospecha o certeza de resistencia a rilpivirina o cabotegravir (consultar sección Propiedades farmacológicas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a rilpivirina o a cualquier de los excipientes.

REKAMBYS® no debe coadministrarse con los siguientes medicamentos, ya que se pueden presentar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción de la enzima CYP3A), lo cual puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico de REKAMBYS® (ver sección Interacciones):

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Los anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- El glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*).

Cuando se administre rilpivirina oral, los inhibidores de la bomba de protones también están contraindicados.

Asimismo, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir.

Precauciones y Advertencias

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir rilpivirina con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre interacciones con medicamentos ver sección Interacciones.

Concentraciones residuales y riesgo de resistencia después de la discontinuación del tratamiento

Concentraciones residuales de rilpivirina pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (más de 12 meses) y se debe considerar desde la discontinuación de REKAMBYS® (ver sección Interacciones, Embarazo, lactancia y fertilidad).

Para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia viral es esencial adoptar un esquema alterno antirretroviral totalmente inhibidor máximo un mes después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra mensualmente y máximo 2 meses después de la última inyección de REKAMBYS® cuando se administra bimestralmente. Si se sospecha fracaso virológico, se debe adoptar iniciar un esquema alterno tan pronto como sea posible.

Reacciones de post-inyección

En estudios clínicos, se reportaron reacciones de post- inyección serias minutos después de la inyección de rilpivirina, incluyendo disnea, agitación, calambres abdominales, rubefacción, sudoración, boca entumecida y cambios en la presión arterial. Estos eventos se presentaron en aproximadamente 0.01 % de las inyecciones (4/39626) y en menos del 0.5 % (4/1667) de los sujetos que recibieron inyecciones.

Estos eventos empezaron a resolverse pocos minutos después de la inyección y pudieron haber estado asociados con la administración intravenosa involuntaria (parcial).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Siga con cuidado las instrucciones de uso cuando prepare y administre REKAMBYS® para evitar la administración intravenosa accidental. Si un paciente experimenta una reacción post-inyección, monitoree y trate según esté clínicamente indicado.

Transmisión de VIH

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce de manera considerable el riesgo de transmisión sexual, no se puede descartar un riesgo residual. Deben adoptarse precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las directrices de guías nacionales

Reacciones adversas

Reacciones adversas de los estudios clínicos

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados como asociados de manera razonable con el uso de rilpivirina de acuerdo con la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de manera fidedigna una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se identificaron las reacciones adversas (RAs) de REKAMBYS® más la inyección de cabotegravir de los estudios clínicos de fase III/IIIb y están descritos en la Tabla 6: 201584, FLAIR y 201585, ATLAS (análisis combinado, N = 591) y 207966, ATLAS 2-M (N = 1045) a la semana 48. Se identificaron RAs adicionales durante estudios anteriores en los programas de rilpivirina oral. Las inyecciones de REKAMBYS® más cabotegravir se administraron como un esquema de combinación (administración mensual o bimestral).. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios de fase III/IIIb, la categoría de frecuencia más alta es la que se cita en la Tabla 6.

Las RAs reportadas con mayor frecuencia de los estudios con administración mensual fueron las reacciones en el lugar de inyección (hasta 84 %), cefalea (hasta 12 %) y fiebre (10 %).

Las RAs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con administración bimestral fueron las reacciones en el lugar de inyección (76 %), cefalea (7 %) y fiebre (7 %).

Las RAs se describen por clase de órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).



Tabla 6: Reacciones adversas observadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina en combinación con cabotegravir

Clase de órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Categoría de frecuencia	RAs por el esquema de CAB+RPV
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, sueños anormales, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Somnolencia, reacciones vasovagales (en respuesta a inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómito, dolor abdominal ² , flatulencia, diarrea
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema ³
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (dolor y malestar, nódulo del sitio, induración), fiebre ⁵
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (hinchazón, eritema, prurito, equimosis, temperatura, hematoma), fatiga, astenia, malestar
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
	Poco frecuentes	Transaminasas elevadas

¹La frecuencia de los RAs identificados se basa en todas las ocurrencias reportadas de los eventos y no se limita a aquellos considerados al menos posiblemente relacionados por el investigador.

²Dolor abdominal incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.

³Exantema incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Exantema, exantema eritematoso, exantema generalizada, exantema macular, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, exantema papular, exantema prurítico

⁴Las reacciones en el lugar de inyección descritas en la tabla se reportaron en 2 sujetos o más.

⁵ Fiebre incluye los siguientes términos agrupados preferentes del MedDRA: Sensación de calor, incremento de la temperatura corporal, fiebre. La mayoría de los eventos de fiebre se reportaron en la semana siguiente a las inyecciones.



Para reacciones adversas adicionales registradas con EDURANT®, ver la información de prescribir de EDURANT®:

El perfil de seguridad general en la semana 96 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el lugar de inyección (ISR, por sus siglas en inglés)

En cada uno de los tres estudios de fase III/IIIb, hasta el 1 % de los sujetos discontinuó el tratamiento con las inyecciones de rilpivirina y cabotegravir debido a ISRs.

Cuando se administraron mensualmente, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. Cuando se administraron bimestralmente, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

Las reacciones en el lugar de inyección fueron por lo general leves (grado 1, 70 a 75 % de los sujetos) o moderadas (grado 2, 27 a 36 % de los sujetos). Un 3-4 % de los sujetos experimentaron ISRs severas (grado 3) y ningún sujeto experimentó ISRs de grado 4. La mediana de la duración de los eventos de ISRs globales fue 3 días. El porcentaje de sujetos que reportó ISRs disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En el momento de la valoración de la semana 48, los sujetos en los estudios de fase III FLAIR y ATLAS, que recibieron rilpivirina más cabotegravir aumentaron una mediana de 1.5 kg en el peso; aquellos que se encontraron en el grupo con el esquema antirretroviral actual (CAR) aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis combinado). En los estudios individuales de fase III FLAIR y ATLAS, la mediana del aumento de peso en los grupos con rilpivirina más cabotegravir fueron de 1.3 kg y 1.8 kg, respectivamente, en comparación con 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos con CAR. En el momento de la valoración de la semana 48, en el estudio ATLAS-2M la mediana del aumento de peso en los grupos con administración mensual y bimestral de rilpivirina más cabotegravir fue de 1.0 kg.

Cambios en el análisis bioquímico

Se observaron niveles incrementados de lipasas durante los estudios clínicos con REKAMBYS® más cabotegravir; los incrementos de lipasa de grado 3 y 4 ocurrieron con una mayor incidencia con REKAMBYS® más cabotegravir en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no conllevaron a la discontinuación. Se reportaron elevaciones asintomáticas en las concentraciones de creatina-cinasa (CPK, por sus siglas en inglés), principalmente relacionadas con el ejercicio, en el tratamiento de rilpivirina más cabotegravir.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se observaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron rilpivirina más cabotegravir durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a cuadros de hepatitis viral aguda. Pocos sujetos con el tratamiento de rilpivirina oral más cabotegravir oral presentaron elevaciones en las concentraciones de transaminasas atribuidas a una sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el fármaco; estos cambios fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en la concentración de bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir. Estos cambios no son considerados clínicamente importantes ya que es muy probable que reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina indirecta por una vía de depuración común (UGT1A1).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Los pacientes con coinfección por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con REKAMBYS®. No se recomienda iniciar el tratamiento con REKAMBYS® en pacientes con coinfección por hepatitis B. Los médicos deben referirse a las directrices actuales de tratamiento para el manejo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B.

Existe información limitada sobre REKAMBYS® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C. Los pacientes coinfectados con hepatitis C, sin infección crónica avanzada por hepatitis C, no tuvieron un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad durante el tratamiento con rilpivirina más cabotegravir en comparación con los pacientes infectados solo con VIH.

En pacientes coinfectados con hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación en la concentración de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados por hepatitis B o C. La exposición farmacocinética de rilpivirina oral e inyectable en pacientes coinfectados fue similar a la de los pacientes sin coinfección (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden por lo tanto afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La coadministración de REKAMBYS® y de los medicamentos que inducen el CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo cual potencialmente reduciría el efecto terapéutico de REKAMBYS®. La coadministración de REKAMBYS® y de los

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamentos que inhiben el CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

Se estima que rilpivirina no tiene un efecto clínicamente importante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

REKAMBYS®, en combinación con la inyección de cabotegravir, está destinado a ser utilizado como un esquema completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de VIH-1. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a las interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales. Desde una perspectiva de interacción farmacológica, no existen limitaciones sobre el uso de otros medicamentos antirretrovirales después de discontinuar la administración de REKAMBYS®.

Tabla de interacciones

Las interacciones establecidas y teóricas seleccionadas entre rilpivirina (cuando se administra como inyección IM) y otros medicamentos coadministrados se describen en la Tabla 5 y se basan en los estudios realizados con rilpivirina oral o son potenciales interacciones farmacológicas (el incremento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, no aplicable como “NA”).

Tabla 5: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIVIRALES		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↓ 8 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Ribavirina	No se ha estudiado. No se espera una interacción farmacológica clínicamente importante.	No se requieren ajustes de la dosis.



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYST [®] no debe utilizarse en combinación con estos anticonvulsivantes debido a que la coadministración puede producir pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (Inducción de CYP3A debido a la alta dosis de rilpivirina en el estudio.) rilpivirina AUC ↑ 49 % rilpivirina C _{min} ↑ 76 % rilpivirina C _{max} ↑ 30 % (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se ha estudiado. El uso concomitante de REKAMBYST [®] con antifúngicos azólicos puede incrementar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina* [#] 300 mg una vez al día	rifabutina AUC ↔ rifabutina C _{min} ↔ rifabutina C _{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{min} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{max} ↔	REKAMBYST [®] no debe ser utilizado en combinación con rifabutina ya que no se han establecido recomendaciones posológicas específicas. Es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
300 mg una vez al día (+ 25 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↓ 42 % rilpivirina C _{min} ↓ 48 % rilpivirina C _{max} ↓ 31 %	
300 mg una vez al día (+ 50 mg una vez al día de rilpivirina)	rilpivirina AUC ↑ 16 % [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↑ 43 % [£] [£] En comparación con 25 mg una vez al día de rilpivirina sola. (inducción de enzimas CYP3A.)	

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Rifampicina 600 mg una vez al día	rifampicina AUC ↔ rifampicina C_{min} NA rifampicina C_{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9 % 25-desacetil-rifampicina C_{min} NA 25-desacetil-rifampicina C_{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80 % rilpivirina C_{min} ↓ 89 % rilpivirina C_{max} ↓ 69 % (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con rifampicina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
Rifapentina	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con rifapentina ya que es probable que la coadministración conlleve a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANTIBIÓTICOS MACROLÍDOS		
Claritromicina Eritromicina	No se ha estudiado. Se espera un incremento en la exposición a rilpivirina. (inhibición de enzimas CYP3A.)	Cuando sea posible, se deben considerar alternativas tales como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES o corticoesteroides		
Dexametasona (sistémica, excepto por el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>). Se deben considerar alternativas, especialmente para uso a largo plazo.
ANALGÉSICOS OPIÁCEOS		
Metadona 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C_{min} ↓ 22 % R(-) metadona C_{max} ↓ 14 % S(+) metadona AUC ↓ 16 % S(+) metadona C_{min} ↓ 21 % S(+) metadona C_{max} ↓ 13 % rilpivirina AUC ↔ ^ε rilpivirina C_{min} ↔ ^ε rilpivirina C_{max} ↔ ^ε ^ε Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis cuando se inicia la coadministración de metadona. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que el tratamiento de mantenimiento con metadona podría requerir ajustes en algunos pacientes.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (Inducción de enzimas CYP3A.)	REKAMBYS® no debe utilizarse en combinación con productos que contengan hierba de San Juan debido a que la coadministración puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección <i>Contraindicaciones</i>).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol 500 mg dosis única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26 % rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0.035 mg una vez al día Noretisterona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17 % noretisterona AUC ↔ noretisterona C _{min} ↔ noretisterona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ [£] rilpivirina C _{min} ↔ [£] rilpivirina C _{max} ↔ [£] [£] Se basa en controles históricos.	No se requieren ajustes de la dosis.
INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15 % atorvastatina C _{max} ↑ 35 % rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9 %	No se requieren ajustes de la dosis.
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatin Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%) ^Ω	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dosis única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	No se requieren ajustes de la dosis.
Vardenafil Tadalafil	No se ha estudiado.	No se requieren ajustes de la dosis.

^Ω % de incremento/disminución de acuerdo con los estudios de interacción farmacológica con rilpivirina oral.

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas son previstas.

Este estudio de interacción se realizó con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina oral evaluando el máximo efecto sobre el medicamento coadministrado. La recomendación posológica aplica para el esquema posológico recomendado de REKAMBYS®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre una interacción farmacodinámica potencial entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma. En un estudio de sujetos sanos, las dosis supratrapéuticas de rilpivirina oral (75 mg al día y 300 mg al día) prolongaron el intervalo QTc en el electrocardiograma. Las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después de las inyecciones de REKAMBYS® son similares a aquellas alcanzadas con EDURANT® a una dosis de 25 mg al día (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

REKAMBYS® debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un medicamento con riesgo a desarrollar Torsade de Pointes

Poblaciones Especiales

Población pediátrica (≤ 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REKAMBYS® en pacientes pediátricos. No se recomienda el tratamiento con REKAMBYS® en esta población.

Ancianos (≥ 65 años)

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBYS® en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBY® en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes en la dosis de REKAMBY® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderado (puntuación en la escala de Child-Pugh A o B). REKAMBY® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación en la escala de Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario

Dosis y Administración

REKAMBY® siempre debe ser coadministrado con la inyección de cabotegravir. Por lo tanto, se debe consultar la información para prescribir de cabotegravir inyectable.

Antes de iniciar la administración de REKAMBY®, el profesional de la salud debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el esquema posológico requerido de la inyección y aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de cumplir con las visitas programadas para la administración con el fin de mantener la supresión virológica, reducir el riesgo de rebote viral y evitar el desarrollo potencial de resistencias asociadas con las dosis omitidas

Método de administración

Solo para inyección intramuscular (IM) en el glúteo. No inyectar por vía intravenosa. REKAMBY® debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar REKAMBY®, el profesional de la salud debe considerar el índice de masa corporal (IMC) del paciente para garantizar que la longitud de la aguja sea suficiente para alcanzar el músculo del glúteo. Las inyecciones de REKAMBY® y cabotegravir deben administrarse en lugares de inyección separados en los glúteos durante la misma visita.

Posología

Fase de inducción oral

EDURANT® está recomendado por aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) en pacientes con supresión virológica antes de iniciar la administración de REKAMBY® para evaluar la tolerabilidad a rilpivirina. Se debe tomar una tableta de EDURANT® de 25 mg una vez al día con los alimentos y se debe administrar con una tableta de cabotegravir de 30 mg una vez al día. Se debe consultar la información para prescribir de EDURANT®.

Administración mensual

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inyección inicial (dosis de 3 mL)

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg).

Inyecciones subsiguientes (dosis de 2 mL)

Después de la inyección inicial, la dosis de las inyecciones subsiguientes de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular mensual única de 2 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del programa mensual de inyección de 2 mL.

Tabla 1: Esquema de inyección mensual recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales IM	Inyecciones subsiguientes IM
	Durante el mes 1	En el mes 2	Del mes 3 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Administración bimestral

Inyecciones iniciales (dosis de 3 mL)

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales (un mes de diferencia) IM	Inyecciones subsiguientes (2 meses de diferencia) IM
	Durante el mes 1 (al menos 28 días)	En el mes 2 y el mes 3	Del mes 5 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

IM= Inyección intramuscular.

El último día de la fase de inducción oral, la dosis inicial recomendada de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) (mes 2). Un mes después (mes 3), se debe administrar una segunda inyección intramuscular de 3 mL (900 mg). Los



pacientes podrán recibir la segunda inyección de 3 mL (900 mg) hasta por 7 días antes o después de la fecha de la fecha programada de dosificación.

Inyecciones subsiguientes (dosis de 3 mL)

Después de la segunda inyección inicial, la dosis recomendadas de las inyecciones subsiguientes de REKAMBYS® en adultos es una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) administrada bimestralmente iniciando en el mes 5.. Los pacientes podrán recibir inyecciones hasta por 7 días antes o después de la fecha del esquema de inyección bimestral de 3 mL.

Tabla 2: Esquema de inyección bimestral recomendado en pacientes adultos

Medicamento	Inducción oral	Inyecciones iniciales (un mes de diferencia) IM	Inyecciones subsiguientes (2 meses de diferencia) IM
	Durante el mes 1 (al menos 28 días)	En el mes 2 y el mes 3	Del mes 5 en adelante
Rilpivirina	25 mg una vez al día (con una comida)	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)
Cabotegravir	30 mg una vez al día	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

IM= Inyección intramuscular.

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones mensuales a bimestrales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente mensual a un esquema de inyección subsiguiente bimestral deben recibir una inyección intramuscular única de 3 mL (900 mg) de REKAMBYS® un mes después de la última inyección subsiguiente de 2 mL (600 mg) y posteriormente 3 mL (900 mg) en forma bimestral.

Recomendación posológica al cambiar de inyecciones bimestrales a mensuales.

Los pacientes que cambien de un esquema de inyección subsiguiente bimestral a un esquema de inyección subsiguiente mensual deben recibir una inyección intramuscular única de 2 mL (600 mg) de REKAMBYS® dos meses después de la última inyección subsiguiente de 3 mL (900 mg) y posteriormente 2 mL (600 mg) en forma mensual .



Dosis omitida(s)

Se recomienda en gran medida el cumplimiento del esquema de inyección. Los pacientes que omitan una visita de inyección deben ser clínicamente reevaluados para garantizar que la reanudación del tratamiento sea adecuada. Ver Tablas 3 y 4 para las recomendaciones posológicas después de una inyección omitida.

Inyección mensual omitida

no se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar hasta 2 visitas de inyecciones mensuales consecutivas. La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 1 mes ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg) tan pronto como sea posible.
> 2 meses:	Reiniciar el tratamiento con la dosis de 3 mL (900 mg), y luego continuar siguiendo el esquema de inyección mensual de 2 mL (600 mg).

Inyección bimestral omitida

no se puede evitar un retraso por más de 7 días desde una visita de inyección programada, se podrá administrar el tratamiento oral (EDURANT® [25 mg] y tabletas de cabotegravir [30 mg] una vez al día) para reemplazar una visita de inyección “bimestral”.

La primera dosis del tratamiento oral debe tomarse 2 meses ($\pm$ 7 días) después de las últimas inyecciones de REKAMBYS® y cabotegravir. Se debe reanudar la administración de la inyección el día que se complete la administración oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas para REKAMBYS® después de inyecciones omitidas o tratamiento oral en pacientes con administración de inyección bimestral



Visita de inyección omitida	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2 (mes 3)	≤ 2 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 2 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.
Inyección 3 o subsiguiente (del mes 5 en adelante)	≤ 3 meses	Continuar con la inyección de 3 mL (900 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de inyección bimestral.
	> 3 meses	Reiniciar la administración con la dosis de 3 mL (900 mg), seguida de una segunda inyección inicial de 3 mL (900 mg) un mes después. Posteriormente siga el esquema de inyección bimestral.

Transición de REKAMBYS® a otro tratamiento contra el VIH

Se debe iniciar un régimen antirretroviral totalmente supresor a más tardar un mes después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma mensual y a más tardar 2 meses después de la inyección final de REKAMBYS® cuando se administra de forma bimestral.

Si se sospecha un fallo virológico, debe iniciarse un régimen alternativo lo más pronto posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión CCDS 25 de Febrero de 2021
- Información para prescribir versión CCDS 25 de Febrero de 2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la información aportada en el apartado “pacientes con falla renal”, dado que no presenta estudios clínicos que lo soporte ni coincide con la informada en otras agencias de referencia que señalan que no hay estudios en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min/1,73 m².

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala le solicita al interesado completar en el apartado de advertencias la información relacionada con: factores basales asociados con fracaso virológico, efectos cardiovasculares, coinfección con VHB/VHC, síndrome de reconstitución inmune e infecciones oportunistas.

En cuanto al Inserto e información para prescribir la Sala se pronunciará una vez el interesado responda a los requerimientos del presente concepto.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 ENDOLUCINBETA 40 GBQ/ML PRECURSOR RADIOFARMACÉUTICO EN SOLUCIÓN

Expediente : 20176167
Radicado : 20211043996
Fecha : 09/03/2021
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 36 microgramos de lutecio (^{177}Lu), en la fecha y hora de calibración. El volumen es de 0,2 – 3,75 ml.

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 (^{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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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 supervisarlo 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.

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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 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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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)

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.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales

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.

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.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 espermato genéticos 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)



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

Condición de venta: Uso Institucional

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto versión 2
- Información para Prescribir Versión 2

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de medicamentos recomienda aprobar la nueva concentración de cloruro de lutecio 177, con la norma farmacológica 1.2.0.0.N20.

Se solicita al interesado aclarar en la fórmula cuantitativa a qué corresponde en el vial de 2ml el volumen de 0,075 - 2 ml y en el vial de 10 ml el volumen de 0,2 – 3,75 ml, ya que el formulario de solicitud sugiere que corresponde a excipientes, pero en el texto no existe claridad al respecto. Así mismo, en algunos apartados informa una radioactividad de 3 – 150 Gbq en unas partes, y en otras de 8 – 150 Gbq; una cantidad de Lutecio 177 de 1,9 a 36 microgramos y en otra de 1,9 a 37 microgramos.

Adicionalmente, para el inserto y la información para prescribir el interesado debe agregar contraindicaciones lactancia.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

3.1.6.2 IPCA THIOZZ 8 MG TABLETAS

Expediente : 20202815
Radicado : 20211096423
Fecha : 19/05/2021
Interesado : IPCA LABORATORIES LIMITED SUCURSAL COLOMBIA

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene Tiocolchicosido 8mg

Forma farmacéutica: tableta orodispersable

Indicaciones

Tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología espinal aguda en adultos y adolescentes a partir de 16 años

Contraindicaciones

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se debe utilizar tiocolchicósido:

- En pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante todo el período de embarazo.
- Durante la lactancia
- En mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.
- En pacientes con parálisis flácida, hipotonía muscular.

Precauciones y Advertencias

El tiocolchicósido puede ocasionar convulsiones, especialmente en pacientes con epilepsia o en riesgo de padecerla, por lo tanto, este medicamento debe administrarse con precaución en dichos pacientes.

La dosis debe reducirse en caso de presentar diarrea tras la administración oral. Los estudios preclínicos demostraron que uno de sus metabolitos (SL59.0955) inducía a la aneuploidía (número desigual de cromosomas en las células divisorias) en concentraciones cercanas a la exposición humana observada en dosis de 8 mg dos veces al día por administración oral. Esta se considera un factor de riesgo de teratogenicidad, embriofetotoxicidad, aborto espontáneo, cáncer y alteración de la fertilidad masculina. Como medida de precaución, debe evitarse el uso del producto a dosis superiores a las recomendadas o a largo plazo.

Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre las medidas anticonceptivas eficaces que deben seguir.

El tiocolchicósido en tabletas orodispersables contiene aspartamo (fuente de fenilalanina) por lo que se considera perjudicial en pacientes con fenilcetonuria.

Se han reportado casos de hepatitis citolítica y colestásica posteriores a la comercialización. Los casos graves (por ejemplo, hepatitis fulminante) se observaron en pacientes que tomaron paracetamol en conjunto con este medicamento. Es importante que reporten cualquier signo de toxicidad hepática.

No debe excederse la dosis oral máxima diaria de 16 mg y debe dividirse en dos en un intervalo de 12 horas. En caso de olvidar una dosis, deberá tomar la siguiente en un lapso de tiempo prudente.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios, por lo tanto, si la somnolencia es algo habitual, esto deberá tenerse en cuenta al momento de llevar a cabo dichas actividades.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Existen datos limitados sobre el uso de tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconocen los riesgos potenciales para el embrión y el feto.

Los estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos.

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. En un estudio de fertilidad realizado en ratas, no se

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



observó ninguna alteración a dosis de hasta 12mg/kg, es decir, niveles que no inducen ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen una actividad aneugénica a diferentes niveles de concentración, lo que constituye un factor de riesgo para el deterioro de la fertilidad humana.

Dado que este medicamento pasa a la leche materna, su uso está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas

Los efectos adversos reportados del tiocolchicósido se indican a continuación:

Trastornos del sistema inmune: Poco común: prurito; Raro: urticaria; Muy raro: reacciones anafilácticas, hipotensión. Desconocido: angioedema y shock anafiláctico tras la administración intramuscular.

Trastornos del sistema nervioso: Común: somnolencia; Raro: agitación y confusión. Desconocido: malestar asociado o en menor medida síncope vasovagal en los minutos siguientes a la administración intramuscular, convulsiones.

Trastornos gastrointestinales: Común: diarrea, dolor de estómago. Poco común: náuseas, vómitos. Raro: acidez estomacal.

Trastornos hepato biliares: Desconocido: hepatitis citolítica y colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco común: reacciones alérgicas de la piel.

Interacciones

No se han realizado estudios.

Vía de administración oral

Dosificación y grupo etario

Disolver la tableta orodispersable en la boca con o sin agua.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg cada 12 horas (16 mg al día). La duración del tratamiento está limitada a 7 días consecutivos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos la Sala envía el estudio de Bioequivalencia presentado por el interesado para su evaluación por el grupo y se emitirá concepto acorde con esto.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 DIPHERELINE® 3.75 MG

Expediente : 19931457
Radicado : 20201255643
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante : IPSEN PHARMA BIOTECH

Composición: Cada vial contiene Triptorelina acetato equivalente Triptorelina base 3,75mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la solicitud de establecer como producto de referencia para la realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia el producto DIPHERELINE® 3.75 mg de Ipsen Pharma Biotech

CONCEPTO: El interesado presenta resúmenes de diferentes estudios, sin embargo ninguno corresponde a un estudio de bioequivalencia del producto test, frente al producto de referencia, por lo anterior se solicita se pase a Sala para revisar si los estudios enviados como soportes propios son prueba de seguridad y eficacia.

En cuanto a la solicitud de establecer el producto DIPHERELINE® 3.75 mg de Ipsen Pharma Biotech como producto de referencia en Colombia, se informa que los productos de referencia en Colombia corresponden a los innovadores mundiales.

3.1.7.2 TIROXIN® 62

Expediente : 20008603
Radicado : 20201238234
Fecha : 11/12/2020
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene levotiroxina sodica 62mcg

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos la Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
2. **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.**
3. **Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.**
4. **Aclarar si en el parámetro de selectividad de las validaciones allegadas se evaluó el impacto de posibles productos de degradación.**
5. **Justificar por qué en el parámetro de robustez de las validaciones allegadas en medio de control de calidad (código: RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) y búffer pH 1.2, 4.5 y 6.8 (RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) no se realizó pequeños cambios en las condiciones de disolución, tales como: composición de medio (concentración de búfer o surfactante, pH, desaireación), volumen, velocidad de agitación, tiempos de muestreo, y temperatura. Adicionalmente, tener en cuenta que este parámetro debe ser evaluado de manera independiente para cada pH.**
6. **Allegar los resultados de todos los parámetros de la validación correspondientes a los perfiles de disolución a pH 1.2 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos. La información allegada corresponde a parámetros de validación en los que solo se emplea como medio de disolución búffer de pH 4.5 como se evidencia en las curvas de calibración (folios 139 a 146). Tenga en cuenta que las validaciones de perfiles de disolución deben ser realizadas evaluando los parámetros de validación de manera independiente para cada pH y no es válido realizar mix de medios de disolución en la preparación de muestras.**
7. **Allegar resultados del parámetro de linealidad del método para las validaciones de pH 1.2, 4.5 y 6.8, requeridas en el punto anterior.**

Nota: este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20181164323 expediente 19943979 producto Tiroxin 150 mcg (Levotiroxina 150mcg).

3.1.7.3 DRALITEM ® 100 mg

Expediente : 20061382
Radicado : 2017035464 / 20201237642
Fecha : 11/12/2020
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fabricante : MONTE VERDE S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene Temozolamida 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009177 y concepto de Acta No. 10 de 2020 numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en cuanto a los perfiles de disolución para el producto de la referencia por cambio de fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.15, por los motivos expuestos a continuación:

- No es claro el sitio de Fabricación del producto test con el que se desarrolló el estudio, teniendo en cuenta que en el formato de presentación de información (folio 11) se indican dos fabricantes: Monte Verde S.A. con domicilio: Ruta Nacional No. 40 Esquina Calle 8 Departamento Pocito CP: 5427 San Juan - Argentina; y también se indica a ASOFARMA S.A.I. y C. con domicilio en: Conesa No. 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tenga en cuenta que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

- En relación a la información allegada para dar respuesta al requerimiento 5, se evidencia que el producto de estudio contiene en su formulación Manitol, el cual es un excipiente crítico, además que no se encuentra en la formulación del producto de referencia. Esto incumple lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.2. Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS:

“(…) En todos los casos, deben ser utilizados excipientes usuales en cantidades bien establecidas en productos multifuente. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (BD) del IFA, por ejemplo, manitol, sorbitol o surfactantes, deben ser identificados y su impacto debe ser evaluado. Estos excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.

Hay cierta flexibilidad en cuanto a las bioexenciones para productos que contienen IFAs clase 1 con respecto a los excipientes empleados, exceptuando los excipientes críticos como se discutió anteriormente. Se recomienda que los excipientes empleados estén presentes en el producto de referencia o en otros productos que contienen el mismo IFA que el producto multifuente y que tienen las autorizaciones de comercialización en los países de referencia (...)

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- La información allegada para dar respuesta al requerimiento 6 no da respuesta a lo requerido, teniendo en cuenta que es información bibliográfica de solubilidad de un producto que no corresponde al producto de estudio (DRALITEM® 100 MG Cápsulas, fabricado por ASOFARMA S.A.I y C). Se aclara que los datos de la prueba de solubilidad deben ser obtenidos experimentalmente con la materia prima del IFA del producto de estudio, siguiendo los lineamientos establecidos en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.1.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- Los perfiles de disolución fueron realizados sin la respectiva validación de la metodología analítica. Se aclara que los perfiles de disolución deben ser realizados posterior a la validación de la metodología analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.
- No allegan la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución para los pH 1.2, 4.5 y 6.8.

3.1.7.4. DRALITEM ® 20 mg

Expediente : 20061383
Radicado : 2017035466 / 20201249382
Fecha : 12/26/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : MONTE VERDE S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Temozolamida 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013081 y concepto de Acta No. 10 de 2020 numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en cuanto a los perfiles de disolución para el producto de la referencia por cambio de fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No.10 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.16, por los motivos expuestos a continuación:

- No es claro el sitio de Fabricación del producto test con el que se desarrolló el estudio, teniendo en cuenta que en el folio 32 – 33 allegan certificado de análisis de producto terminado con sitio de fabricación en el domicilio: Ruta Nacional No. 40 Esquina Calle 8 Departamento Pocito CP: 5427 San Juan - Argentina; Fabricante: Monte Verde S.A. por otra parte, en el folio 124 – 125 se indica que el

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



producto test es fabricado por ASOFARMA S.A.I. y C. con domicilio en: Conesa No. 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tenga en cuenta que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

- En relación a la información allegada para dar respuesta al requerimiento 5, se evidencia que el producto de estudio contiene en su formulación Manitol, el cual es un excipiente crítico, además que no se encuentra en la formulación del producto de referencia. Esto incumple lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.2. *Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS:*

“(…) En todos los casos, deben ser utilizados excipientes usuales en cantidades bien establecidas en productos multifuente. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (BD) del IFA, por ejemplo, manitol, sorbitol o surfactantes, deben ser identificados y su impacto debe ser evaluado. Estos excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto de comparación.

Hay cierta flexibilidad en cuanto a las bioexenciones para productos que contienen IFAs clase 1 con respecto a los excipientes empleados, exceptuando los excipientes críticos como se discutió anteriormente. Se recomienda que los excipientes empleados estén presentes en el producto de referencia o en otros productos que contienen el mismo IFA que el producto multifuente y que tienen las autorizaciones de comercialización en los países de referencia (…).”

- La información allegada para dar respuesta al requerimiento 6 no da respuesta a lo requerido, teniendo en cuenta que es información bibliográfica de solubilidad de un producto que no corresponde al producto de estudio (DRALITEM® 100 MG Cápsulas, fabricado por ASOFARMA S.A.I y C). Se aclara que los datos de la prueba de solubilidad deben ser obtenidos experimentalmente con la materia prima del IFA del producto de estudio, siguiendo los lineamientos establecidos en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.1.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- Los perfiles de disolución fueron realizados sin la respectiva validación de la metodología analítica. Se aclara que los perfiles de disolución deben ser realizados posterior a la validación de la metodología analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.
- No allegan la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución para los pH 1.2, 4.5 y 6.8.

3.1.7.5. DASATINIB 140MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195781
Radicado : 20201256631
Fecha : 30/12/2020

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : REMEDICA LTD.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Dasatinib 140mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos la Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Allegar los estudios en ayuno mencionados en el folio 1141 y 1151.**
2. **Allegar la validación de la metodología analítica, para los perfiles de disolución (proporcionalidad de dosis), para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro y éste debe estar reconocido por una de las agencias del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología. Lo allegado a partir de folio 1334 corresponde a las validaciones para pruebas de control de calidad y no para el ensayo de disolución para equivalencia in vitro (proporcionalidad de dosis).**
3. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.**

3.1.7.6. RYTMONORM® 150 MG TABLETAS

Expediente : 45820
Radicado : 20201256203
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene propafenona clorhidrato 150mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto donde se exprese que el producto de la referencia corresponde al producto de referencia en atención al acta 13 de 2019 SEM numeral 3.3.2.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos recomienda solicitar al interesado:

1. **Aclarar la solicitud, toda vez que indica que es una modificación al registro sanitario, pero no especifica qué tipo de modificación.**
2. **Allegar los soportes de la modificación de acuerdo con lo establecido en la norma colombiana correspondiente.**

En relación con considerar a Rytmonorm como producto de referencia, en el marco de la Resolución 1124 de 2016, la Sala aclara que se pronunció en el Acta 13 de 2019 numeral 3.3.2 recomendando “que el producto Rythmonorn de Abbott puede ser incluido junto con el producto Rythmol de Glaxo SmithKline como productos de referencia para la molécula Propafenona”

3.1.7.7. SUNITINIB 50 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20196450
Radicado : 20201258223
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA, S.A.
Fabricante : PHARMACARE PREMIUM LTD

Composición:
Cada capsula dura contiene SUNITINIB 50 MG

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos recomienda solicitar al interesado:

Estudio in vivo:

1. **Indicar el tamaño del lote con el cual se realizó el estudio, lo anterior para evaluar lo establecido en el Numeral 7.3.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el**

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



producto se comercializa en Malta, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países.

3. Allegar la póliza de aseguramiento de los participantes, toda vez que en el formato de en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), indica que no aplica.
4. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación.
5. Aclarar cuál es el fabricante del producto con el cual se realizó el estudio.

Proporcionalidad de dosis:

6. Allegar los certificados de calidad de cada lote usado en los perfiles.
7. Allegar la validación de la metodología analítica, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%).

Aclarar para qué concentraciones esta solicitando la proporcionalidad de dosis, toda vez que la concentración de 37.5mg no esta incluida en normas farmacológicas.

3.1.7.8. NEXTERONA® 250 mg TABLETA

Expediente : 20137931
Radicado : 2017179389 / 20191050885 / 20201252371
Fecha : 24/12/2020
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Abiraterone Acetato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020043621 del 14/12/2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala aclara al interesado que con base en las consideraciones de la Resolución 1124 de 2016 del numeral 7.9.3 en relación con el desarrollo de estudios de bioequivalencia de principios activos altamente variables, la Sala recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Acetato de abiraterona tabletas USP 250 mg fabricado por Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd., India frente al producto de la referencia Zytiga (Abiraterona Acetato) Tabletas 250 mg de Janssen Biotech.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.7.9. XBIRA. (ABIRATERONA 250 MG TABLETAS)

Expediente : 20149212
Radicado : 20181160450 / 20191152397 / 20211011188 / 20211033578
Fecha : 26/01/2021
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020043674 del 14/12/2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos del recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Acetato de abiraterona tabletas USP 250 mg fabricado por Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd., India frente al producto de la referencia Zytiga (Abiraterona Acetato) Tablet 250 mg de Janssen Biotech.

3.1.7.10. NEUPRO 2 MG/24H PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20127403
Radicado : 20191212254 / 20201252071
Fecha : 24/12/2020
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.
Fabricante : LTS LOHMANN THERAPIE -SYSTEME AG

Composición: Cada parche contiene 2 mg de Rotigotina

Forma farmacéutica: Sistema de liberación

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013486 emitido mediante Acta 12 del 2020 SEM numeral 3.1.7.5., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020,

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



numeral 3.1.7.5, y teniendo en cuenta que el producto Neupro 2mg es el producto de referencia, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto NEUPRO 2mg Parches Transdérmicos fabricado por LTS Lohmann Therapie-Systeme AG Alemania, comparando dos formulaciones diferentes del mismo producto.

3.1.7.11. TAMSULON® 0.4 MG

Expediente : 19901908
Radicado : 20211013289
Fecha : 28/01/2021
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS
Fabricante : SYNTHON HISPANIA S.L

Composición:

Cada cápsula de Liberación Controlada contiene Tamsulosina Clorhidrato 0,4mg

Forma farmacéutica: cápsula de Liberación Controlada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro del producto de la referencia por adición de fabricante.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Aclarar las razones de los retiros de los voluntarios de los estudios TMI-P2-550, TMI-P2-551 TMI-P2-552. según el numeral 7.8 anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
2. Presentar los resultados de los perfiles de disolución a pH 4.5 y pH control calidad comparativos del biolote fabricante Rottendorf Pharma GmbH frente a lotes fabricados por Synthon Hispania S.L.
3. Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Recuerde que la validación debió realizarse previo a la realización de los perfiles de disolución.

3.1.7.12. PRAMIXOLE 4.5 MG TABLETAS

Expediente: 20127414
Radicado: 2017066478 /2018010245 /20191172819 / 20201188231
Fecha: 14/10/2020/ 31/10/2018 / 05/09/2019 / 14/10/2020
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante: Macleods Pharmaceuticals Limited

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 4.5 mg de Pramipexol Base.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020032490 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.18 y recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol 4,5 mg tableta de liberación prolongada frente al biolote Pramixole (Pramipexol diclorhidrato) 0,375 mg tableta de liberación prolongada, ambos productos fabricados por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Village Teda, India.

Se le aclara al interesado que el grupo de registro evalúa lo correspondiente a calidad frente a la solicitud del interesado.

3.1.7.13. DUTABIT PLUS

Expediente : 20162429
Radicado : 20191080611
Intención : 2019002865
Fecha : 11/03/2021
Interesado : AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación controlada contiene dutasterida 500 µg + tamsulosina 400 µg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación controlada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para continuar con la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Para los estudios *in vivo*:

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Debido a que la cantidad de cromatogramas de la validación presentados no es representativa para realizar una evaluación de la trazabilidad y reproducibilidad de los resultados obtenidos, allegar 20% de los cromatogramas originales de la validación del método MV-327-00 del 27/07/15, incluyendo las Adendas 1 y 2. Adicionalmente, incluir el *System Suitability* y las tablas de secuencia de la inyección de la validación donde se evidencien la identificación de las inyecciones y el método de adquisición.
- En el POE adjunto ACL-BA-15-08 *Bioanalytical Method Validation* con fecha 04/05/15, ítem 6.13 y 6.13.3 se describe la evaluación de la estabilidad de soluciones acuosas en la validación bioanalítica, tanto para soluciones stock como para soluciones de trabajo a baja y alta concentración. Allegar la evaluación de la estabilidad de soluciones de trabajo (*Working solution*) para los dos analitos en las concentraciones descritas en el POE. Allegar 20% de los cromatogramas respectivos donde se evidencie el método de adquisición y el *System Suitability*.
- Aclarar que evaluaciones o verificaciones fueron realizadas para garantizar la robustez de la metodología código MV-327-00, ya que esta fue validada en 07/2015 y la cuantificación de los analitos de los estudios 678-15, 679-15 y 0240-16 fue realizada en 06/2017. Allegar 20% de los cromatogramas de las muestras control (*Quality Control Samples*) de los lotes Batch:678_DT_S01PIPII_16051701, Batch:679_DT_S1001P1P2_270417, Batch:0240_DT_S1001P1P2_120617, Batch:678_DT_IDREP01_01061701, Batch:679_DT_IDREP_170517 y Batch:0240_DT_S1001P1P2_120617.
- Aclarar cuál fue el criterio de selección los valores de LOD y LLOQ para los dos analitos dutasterida y tamsulosina HCl en la validación MV-327-00 *in vivo* y en las validaciones FARD/VALR/0760/HPLC y FARD/VALR0758/HPLC *in vitro*.
- De acuerdo con el informe de validación del método MV-327-00 fechado 27/07/15, solo fue empleado el equipo codificado como LC-MS/MS#8 en la validación. Aclarar cómo se evaluó la robustez del método MV-327-00 en los equipos: LC-MS/MS #12, LC-MS/MS #14 y LC-MS/MS #19, los cuales fueron utilizados en los estudios.
- En los protocolos adjuntos se describe la garantía de una póliza que cubra los voluntarios de los estudios, sin embargo, no se allegó evidencia de la misma. Adjuntar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios *in vivo* 678-15, 679-15 y 0240-16 en el cual se realizó la determinación de los analitos dutasterida y tamsulosina HCl en plasma humano de sujetos en condición de ayunas y alimentados.
- Allegar soporte actualizado o de la fecha de realización de los estudios *in vivo* (2017) que demuestre que el centro Lambda Therapeutic Research Ltd., donde se desarrolló la etapa clínica de los estudios 678-15, 679-15 y 0240-16, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar soporte actualizado o de la fecha de los estudios (2017) que demuestre que el centro AXIS Clinicals Limited, donde se desarrolló la etapa analítica de

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los estudios 678-15, 679-15 y 0240-16 cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

- Allegar copia del CVL o CPP donde se evidencie la comercialización en otros países. Incluir formula cuali-cuantitativa del medicamento con la descripción de la función de cada componente.
- Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado.

Para el estudio *in vitro*:

- Allegar validación completa para la determinación *in vitro* de dutasterida y tamsulosina HCl a los valores de pH 4,5 (buffer acetato) y pH 6,8 (buffer fosfato), siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.
- De acuerdo con los numerales 10.1.2.1 y 10.1.2.2 de la resolución 1124 de 2016, los tensoactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución, por lo tanto, allegar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de HCl 0.1N pH 1,2; buffer acetato de pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para dutasterida (medicamentos referencia y test), siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar calculo estadístico del factor de similitud f2 y grafico de los perfiles comparativos.
- Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada una de las valoraciones realizadas en los tres medios del ensayo *in vitro*: pH 1,2; 4,5 y 6.8 del fármaco tamsulina HCl para medicamento test y referencia. Incluir cálculos realizados para la determinación del porcentaje disuelto en cada uno de los puntos de muestreo, el cálculo estadístico del factor de similitud f2 y los gráficos comparativos.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. METFORMINA TABLETAS 850 MG

Expediente : 19927063
Radicado : 20211052035
Fecha : 18/03/2021
Interesado : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACEUTICO LAPROFF S.A.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fabricante : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACEUTICO LAPROFF S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene metformina clorhidrato 850mg

Forma farmacéutica:

Tableta cubierta con película

Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.**
- **Especificar en el protocolo el número y tamaño del lote del producto test con el que se realizará el estudio, allegar certificado analítico del producto test donde se indique la potencia (valoración) del mismo. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
- **Incluir dentro de los criterios de exclusión, antecedentes de cirugía gástrica.**
- **Aclarar dentro del protocolo presentado la descripción de la metodología a utilizar para realizar la extracción del analito del plasma sanguíneo. Aclarar dentro del mismo protocolo, el procedimiento de adición del estándar interno y la manipulación posterior de la muestra con el estándar adicionado.**
- **Especificar los criterios de aceptación de los parámetros de validación indicados en el numeral 6.3.1.1.9. Validación del método de análisis de metformina en plasma del protocolo allegado, esto con base a los criterios establecidos en la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA presentada en la referencia.**

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 BUSCAPINA® COMPOSITUM AMPOLLAS

Expediente : 36344

Radicado : 20201156490

Fecha : 04/09/2020

Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

Cada ampolla de 5ml contiene N-butil bromuro de hioscina 20 mg + Dipirona 2.5 g

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del dolor tipo cólico o espasmo paroxístico del tracto gastrointestinal, biliar o genitourinario, así como los espasmos dolorosos del sistema genital femenino, dismenorrea.

Contraindicaciones:

BUSCAPINA® COMPOSITUM está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a la pirazolona o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o al butilbromuro de hioscina, o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.
- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria- angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria)
- Glaucoma
- Hipertrofia de próstata con retención urinaria
- Estenosis mecánica en el aparato gastrointestinal
- Íleo Parálítico u obstructivo.

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Taquicardia
- Megacolon
- Miastenia gravis
- Tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
- Lactancia (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Además, BUSCAPINA® COMPOSITUM ampollas está contraindicado:

- En niños menores de 12 meses de edad
- En pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable
- En pacientes en tratamiento con anticoagulantes administrados en forma de inyección intramuscular, ya que puede producirse un hematoma intramuscular. En estos pacientes, puede usarse la vía intravenosa.
- Para inyección subcutánea (véase la sección “Posología y administración”)
- Para inyección intraarterial (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales” y “Posología y administración”)

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA 20 mg + DIPIRONA 2.5 g SOLUCION INYECTABLE.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado en cuanto a las solicitudes de modificaciones de reacciones adversas, interacciones, IPP e Inserto, y analizada la posología a la luz del estado del arte del producto Buscapina® Compositum (N-butil bromuro de hioscina 20 mg + dipirona 2.5 gr), la Sala solicita al interesado que justifique la formulación del producto dado que encuentra una concentración inapropiadamente alta de dipirona en relación con la dosis.

**3.1.9.2 NOVALGINA® AMPOLLAS
NOVALGINA® GOTAS
NOVALGINA TABLETAS
NOVALGINA® JARABE (SOLUCIÓN ORAL)
NOVALGINA® 5 ML**

Expediente : 33230 / 33231 / 33232 / 33644 / 54981

Radicado : 20211069118 / 20211070070 / 20211070269 / 20211069588 / 20211070225
20211069122 / 20211069596 / 20211070086 / 20211070227 / 20211070271
20211069124 / 20211069603 / 20211070097 / 20211070228 / 20211070275
20211069127 / 20211069608 / 20211070103 / 20211070229 / 20211070265

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



20211069129 / 20211069613 / 20211070110 / 20211070223 / 20211070276

Fecha : 13/04/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada ampolla contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 1g
- Cada 100ml de solución contiene metamizol sodico monohidrato tipo T (PODP) 50000mg
- Cada tableta contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 500mg
- Cada 100ml de Jarabe contiene metamizol sodico monohidrato (Dipirona) 5g
- Cada ampolla por 5ml contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 2,5g

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Solución oral
- Tableta
- Jarabe
- Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.

- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- pacientes con porfiria
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. Después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- tercer trimestre del embarazo.
- neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.
- lactantes menores de un año por vía intravenosa.
- pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- inyección intraarterial.
 - úlceras pépticas.
 - insuficiencia hepática o renal grave.
- Precauciones y advertencias:
- el uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.
 - uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista.
 - no se recomienda el uso concomitante con otros AINE.
 - el medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana.
 - dipirona, derivado de la pirazolona presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.
 - los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona, también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.
 - los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (e.g. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.
 - durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático.
 - cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). no se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.
 - en la elección de la forma de administración se debe considerar que la administración parenteral de dipirona está asociado a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.
 - el riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con dipirona es claramente más elevado en pacientes con:
 - Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema
 - Asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
 - Urticaria crónica,
 - Intolerancia a colorantes (e.g. tartracina) y/o conservantes (e.g. benzoatos),
 - intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.
 - dipirona podría provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:
 - Una inyección intravenosa demasiado rápida.
 - pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (e.g. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



·pacientes con fiebre alta.

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 de interacciones
- Inserto Versión CCDS V8.0-LRC-28- May-2020
- Información para prescribir versión CCDS V8.0-LRC-28- May-2020

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado en cuanto a las solicitudes de modificaciones de dosificación, precauciones y advertencia, reacciones adversas, interacciones, IPP e Inserto, y analizada la posología a la luz del estado del arte del producto Novalgina (dipirona 2.5 gr), la Sala solicita al interesado que justifique la formulación, dado que encuentra una concentración inapropiadamente alta en relación con la dosis. La Sala hace este llamado considerando los riesgos potencialmente severos del uso de dipirona, máxime tratándose de una preparación intravenosa.

**3.1.9.3. DASINIB 140, 100, 70, 50 Y 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 100, 70 Y 50 MG
REMBRE TABLETAS RECUBIERTAS 100, 70 Y 50 MG**

Expediente : 20169657 / 20169660 / 20169663 / 20169667 / 20169670
20187895 / 20179098 / 20188738
20115460 / 2011546 / 20115463

Radicado : 20191179693 / 20191179718 / 20191179755 / 20191179799 / 20191179849
20201156752 / 20201071506 / 20201168016
2016135510 / 2016135515 / 2016135525

Fecha : 13/09/2019 - 04/09/2020- 26/09/2016

Interesado : Grupo de Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Dasatinib

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Dasatinib

Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Dasatinib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Dasatinib

Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: tabletas recubiertas

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología para los productos con principio activo DASATINIB tabletas recubiertas 140, 100, 70, 50 y 20 mg

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar que la posología para el principio activo Dasatinib en la siguiente:

1. Dosificación y Grupo etario

Posología y forma de administración

La terapia debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con leucemia.

Posología

Pacientes adultos

La dosis de inicio recomendada para LMC en fase crónica es de 100 mg de dasatinib una vez al día.

La dosis de inicio recomendada para la LLA Ph + es de 140 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con dasatinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, LMC en fase acelerada, blástica mieloide o linfóide (fase avanzada) o LLA Ph+ y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento sobre el resultado de la enfermedad a largo plazo después de lograr una respuesta citogenética o molecular (incluyendo una respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta molecular mayor (RMM) y RM).

Para alcanzar la dosis recomendada, Dasatinib está disponible como comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg y 140 mg. Se recomienda aumentar o reducir la dosis según la respuesta y la tolerabilidad del paciente.

Aumento de la dosis

En ensayos clínicos en pacientes adultos con LMC y LLA Ph +, se permitió el aumento gradual de la dosis a 140 mg una vez al día (LMC en fase crónica) o 180 mg una vez

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



al día (LMC en fases avanzadas o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica o citogenética a la dosis recomendadas de inicio.

Ajuste de dosis por reacciones adversas

Mielosupresión

En los ensayos clínicos, la mielosupresión requirió una reducción de la dosis o la suspensión temporal o permanente del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y globulos rojos en los pacientes que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyéticos en los pacientes con mielosupresión resistente.

Las directrices para los ajustes de la dosis en adultos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia en adultos		
Adultos con LMC en fase crónica (dosis inicial de 100mg, una vez al día)	RAN < 0.5×10^9 L y/o plaquetas < 50×10^9 /L	1. Suspender el tratamiento hasta la recuperación de la RAN $\geq 1,0 \times 10^9$ /L y plaquetas $\geq 50 \times 10^9$ /L. 2. Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original 3. Si las plaquetas < 25×10^9 /L y/o un Nuevo descenso del RAN < 0.5×10^9 /L durante >7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis de 80 mg una vez al día para el segundo episodio. Para el tercer episodio, reducir dosis de modo adicional hasta 50 mg una vez al día (para pacientes recientemente diagnosticados) o interrumpir el tratamiento (para pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento previo incluyendo imatinib).



Adultos con LMC en fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 140mg, una vez al día)	$RAN < 0.5 \times 10^9 / L$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9 / L$	1. Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia (aspirado o biopsia medular). 2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del $RAN \geq 1 \times 10^9 / L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9 / L$ y reanudar la dosis inicial original. 3. Ante un nuevo episodio de citopenia, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 100mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg una vez al día (tercer episodio). 4. Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg una vez al día
--	---	--

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica, moderada, de grado 2, con dasatinib, se interrumpirá el tratamiento hasta que la reacción adversa se haya resuelto o hasta que haya retornado al nivel basal. Continuar con la misma dosis si es la primera vez que ocurre y reducir la dosis si es una reacción adversa recurrente. Si se desarrolla una reacción adversa no hematológica grave, grado 3 ó 4, con dasatinib, el tratamiento debe interrumpirse hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo la gravedad inicial de la reacción adversa. Para pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido 100 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, con una reducción de dosis adicional desde 80 mg una vez al día hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario. Para pacientes con fase avanzada de LMC o LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan recibido 140 mg una vez al día, se recomienda una reducción de dosis hasta 100 mg una vez al día con una reducción de dosis adicional hasta 50 mg una vez al día, si fuese necesario.

Derrame pleural

Si se diagnostica un derrame pleural, se debe interrumpir el uso de dasatinib hasta que el paciente sea examinado, sea asintomático o haya retornado a su estado basal.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si el episodio no mejora dentro de aproximadamente una semana, se debe considerar un tratamiento con diuréticos o corticosteroides o ambos al mismo tiempo. Una vez resuelto el primer episodio, se debe reintroducir dasatinib al mismo nivel de dosis. Tras la resolución de un episodio posterior, se debe reintroducir dasatinib con una reducción del nivel de dosis. Una vez resuelto un episodio grave (grado 3 o 4), el tratamiento puede continuarse como proceda a un nivel de dosis reducido dependiendo de la gravedad inicial o de la reacción adversa.

Reducción de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 y zumo de pomelo con dasatinib. Si es posible, se debe seleccionar una medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si el dasatinib debe administrarse con un inhibidor potente de CYP3A4, considere una reducción de la dosis a:

- 40 mg al día para pacientes que toman dasatinib en comprimidos de 140 mg al día.
- 20 mg al día para pacientes que toman dasatinib comprimidos de 100 mg al día.
- 20 mg al día para pacientes que toman dasatinib comprimidos de 70 mg al día.

Para los pacientes que toman dasatinib 60 mg o 40 mg al día, se considerará interrumpir la dosis de dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor de CYP3A4, o cambiar a una dosis más baja. Deje un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de que suspenda el inhibidor antes de reiniciar el tratamiento con dasatinib.

Se prevé que estas dosis reducidas de dasatinib ajustarán el área bajo la curva (ABC) al rango observado sin inhibidores de CYP3A4; sin embargo, no se dispone de datos clínicos con estos ajustes de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4. Si no se tolera dasatinib después de la reducción de la dosis, suspenda el inhibidor potente de CYP3A4 o interrumpa dasatinib hasta que se suspenda el inhibidor. Deje un período de lavado de aproximadamente 1 semana después de suspender el inhibidor antes de aumentar la dosis de dasatinib.

Forma de administración

Dasatinib debe administrarse por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película no se deben triturar, ni feraccionar, ni masticar para mantener la consistencia de la dosificación y minimizar el riesgo de exposición dérmica, se deben tragar enteros. Los comprimidos recubiertos con película no se deben disolver ya que la exposición en pacientes que reciben un



comprimido disuelto es menor que en aquellos que ingieren un comprimido completo.

Dasatinib se puede tomar con o sin comidas y se deben tomar de manera constante o por la mañana o por la noche. No se debe tomar Dasatinib con pomelo o zumo de pomelo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En estos pacientes no se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes relacionadas con la edad. No es necesaria una recomendación de dosis específica en pacientes de edad avanzada.

Deterioro hepático

Los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave pueden recibir la dosis inicial recomendada. Sin embargo, Dasatinib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos con dasatinib en pacientes con función renal disminuida. Dado que el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos es <4%, no se espera una disminución del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

3.1.9.4. FEMOSTON® CONTI

Expediente : 19953021

Radicado : 20201156643 / 20201166373

Fecha : 04/09/2020 / 16/09/2020

Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol 1 mg + didrogesterona 5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Como terapia del reemplazo hormonal (TRH) para aliviar los síntomas causados por deficiencia de estrógeno en mujeres con útero. Se debe utilizar únicamente en mujeres posmenopáusicas tras un periodo de mas de 12 meses después de la menopausia.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad conocida a los ingredientes activos o a alguno de los excipientes.
- Sospecha de cáncer de mama o cáncer de mama previo confirmado.
- Sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos o tumores malignos dependientes de estrógenos confirmados (por ejemplo, cáncer endometrial).
- Sospecha de neoplasias dependientes de progestágenos o neoplasias dependientes de progestágenos confirmadas (por ejemplo, meningioma)
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Trastornos trombofílicos confirmados (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, siempre y cuando los valores de las pruebas de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Porfiria

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto ESTRADIOL 1 mg + DIDROGESTERONA 5 mg tabletas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto e IPP CCDS000421 Versión 11 para el producto Femoston® Conti, y se permite aclarar que la posología para la asociación de Estradiol 1 mg + Didrogesterona 5 es la siguiente:

Dosificación y Grupo etario

Posología y método de administración

Uso oral

El estrógeno y el progestágeno se administran todos los días sin interrupción. Se debe tomar una tableta diaria durante un ciclo de 28 días.

Femoston® conti debe tomarse de manera continua sin interrupciones entre envases.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto.

Se puede iniciar un tratamiento combinado continuo con comprimidos recubiertos con película de Femoston® conti según el tiempo transcurrido desde la menopausia

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y la gravedad de los síntomas. Las mujeres que experimentan una menopausia natural deben comenzar el tratamiento con comprimidos recubiertos con película de Femoston® conti 12 meses después de su última hemorragia menstrual natural. Para la menopausia inducida quirúrgicamente, el tratamiento puede comenzar de inmediato.

Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede ajustar posteriormente. Los pacientes que cambien de una preparación continua secuencial o cíclica deben completar el ciclo de 28 días y luego cambiar a Femoston® conti comprimidos recubiertos con película. Los pacientes que cambien de otra preparación combinada continua pueden iniciar la terapia en cualquier momento.

Si la paciente olvida una dosis, debe tomarla lo más pronto posible. Si han transcurrido más de 12 horas, debe continuar el tratamiento con la siguiente tableta sin tomar la tableta olvidada. La probabilidad de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia puede aumentar. Femoston® conti puede tomarse independientemente del consumo de alimentos.

Población pediátrica:

No existen indicaciones relevantes para el uso de Femoston® conti en la población pediátrica.

Adicionalmente, la Sala Especializa considera que el interesado debe :

1. Incluir en la tabla de reacciones adversas durante los ensayos clínicos la siguiente información:

▪ Afectaciones vasculares:

Poco frecuente: Hipertensión, trastornos vasculares periféricos, venas varicosas.
Raros: Accidente vascular cerebral

▪ Afectaciones gastrointestinales

Poco frecuentes: Dispepsia

▪ Afectaciones de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Eritema nudoso , cloasma o melasma que pueden persistir al interrumpir el tratamiento.

▪ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Calambres en las piernas

3.1.9.5. WELLBUTRIN® XL 150 MG WELLBUTRIN ® XL 300 MG

Expediente : 19967275 / 19967276

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Radicado : 20211080791 / 20211080795
Fecha : 26/04/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene bupropion clorhidrato 150mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de bupropion 300mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones

La formulación wellbutrin XL se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con wellbutrin XL resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Contraindicaciones

Wellbutrin xl se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación. Wellbutrin xl se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos. Wellbutrin xl se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes. Wellbutrin xl en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis. Wellbutrin xl se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata. Se contraindica el uso concomitante de wellbutrin xl con inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con imaos irreversibles y la iniciación del tratamiento con wellbutrin xl tabletas.

Advertencias y precauciones

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de wellbutrin xl, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con wellbutrin xl, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, wellbutrin xl debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- historial de traumatismos craneoencefálicos.
- tumor en el sistema nervioso central (snc).
- historial de convulsiones.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes (véase contraindicaciones), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con wellbutrin xl, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con wellbutrin xl debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase efectos adversos). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, wellbutrin xl debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (véanse dosis y administración y farmacocinética).

Wellbutrin xl debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes (véanse dosis y administración y farmacocinética).

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. (véase farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración (véase farmacocinética).

Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, así como otros trastornos psiquiátricos.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos

Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa (véase más adelante síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar; efectos adversos)

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (véase efectos adversos). En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear wellbutrin xl en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica (véase estudios clínicos).

Tensión arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en etapa i sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial (véase efectos adversos); además, el uso concomitante de bupropion con algún sistema transdérmico de nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial (véase interacciones).

Vías de administración inadecuadas

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Síndrome serotoninérgico

Se ha informado del síndrome serotoninérgico relacionado con sobredosis (véase sobredosis).

Administración concomitante con digoxina:

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- La administración concomitante de digoxina y bupropion puede disminuir los niveles de digoxina.
- Los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión, por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible intoxicación digitálica.

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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión GDS30/IPI14 del 10 de diciembre de 2020
- Información para prescribir Versión GDS30/IPI14 del 10 de diciembre de 2020

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de liberación prolongada (XL).

Las tabletas de WELLBUTRIN XL deben ser deglutidas enteras, sin que se corten, se trituren, ni se mastiquen, ya que esto podría incrementar el riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos, incluyendo convulsiones.

Las tabletas de WELLBUTRIN XL pueden tomarse con o sin alimentos.

Uso en Adultos

La dosis única máxima de WELLBUTRIN XL es 300 mg.

Debe haber un intervalo de al menos 24 horas entre dosis sucesivas.

El insomnio es un efecto adverso muy común que por lo general es transitorio. El insomnio puede reducirse si se evita la administración a la hora de acostarse (siempre y cuando haya un intervalo de cuando menos 24 horas entre las dosis) o, si está indicado clínicamente, reduciendo la dosificación.

Tratamiento inicial

La dosis inicial de las tabletas de WELLBUTRIN XL consiste en 150 mg, administrados por la mañana como una dosis diaria única. Aquellos pacientes que no responden adecuadamente a una dosis de 150 mg/día, podrían obtener un beneficio al aumentar la

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosificación objetivo habitual para adultos, la cual consiste en 300 mg/día, administrados una vez al día.

El efecto de la administración de Bupropion empieza a ser evidente tan temprano como a los 14 días después de iniciar la terapia. Como ocurre con todos los antidepresivos, es posible que el efecto antidepresivo completo de WELLBUTRIN XL no sea evidente sino hasta que hayan transcurrido varias semanas de tratamiento.

Cambio de tratamiento en pacientes que usan WELLBUTRIN SR tabletas

Al transferir pacientes bajo terapia con WELLBUTRIN SR tabletas (liberación sostenida) a un tratamiento con WELLBUTRIN XL tabletas, en lo posible se les deberá administrar la misma dosis total diaria. Los pacientes que en la actualidad reciben tratamiento con WELLBUTRIN SR tabletas, a razón de 300 mg/día (por ejemplo, 150 mg administrados dos veces al día), pueden ser transferidos a un régimen de tratamiento de 300 mg de WELLBUTRIN XL administrados una vez al día.

Terapia de mantenimiento

Generalmente se acepta que los pacientes que presentan episodios agudos de depresión requieren

6 meses, o más, de tratamiento con fármacos antidepresivos. Se demostró que el Bupropion (300 mg/día) es eficaz al administrarse durante un tratamiento a largo plazo (hasta 1 año).

Uso en Niños y Adolescentes

El uso de WELLBUTRIN XL no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase Advertencias y Precauciones). Aún no se establece la seguridad y la eficacia de la administración de WELLBUTRIN XL en tabletas a pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es posible descartar la posibilidad de que algunos individuos de edad avanzada experimenten una mayor sensibilidad al Bupropion, por lo cual se podría requerir una reducción en la frecuencia y/o la dosis (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

WELLBUTRIN XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.



Debido a que los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada experimentan una mayor variabilidad en la farmacocinética, se debe considerar una reducción en la frecuencia de la administración (véase Advertencias y Precauciones).

WELLBUTRIN XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. En estos pacientes, la dosis no debe exceder 150 mg administrados en días alternos (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal deberá iniciarse a una frecuencia y/o una dosis reducida ya que el Bupropion y sus metabolitos activos podrían experimentar una mayor acumulación en dichos pacientes que lo usual (véase Advertencias y Precauciones).

Nuevas precauciones o advertencias

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de WELLBUTRIN XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de Bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con WELLBUTRIN XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar Bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, WELLBUTRIN XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- historial de traumatismos craneoencefálicos.
- tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- historial de convulsiones.
- administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes (véase Contraindicaciones), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender y no volver a iniciar la terapia con WELLBUTRIN XL, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La terapia con WELLBUTRIN XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase Efectos Adversos). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con Bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática

El Bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del Bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de Bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, WELLBUTRIN XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (véanse Dosis y Administración y Farmacocinética).

WELLBUTRIN XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de Bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes (véanse Dosis y Administración y Farmacocinética).

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El Bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el Bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes (véase Farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con Bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al Bupropion, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración (véase Farmacocinética).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento e ideación suicida en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos

Los pacientes con depresión podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o ideación suicida, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa (véase más adelante Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar; Efectos Adversos)

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida,

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (véase Efectos Adversos). En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio de depresión mayor como la presentación inicial de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se ha establecido en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, puede incrementar la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de Bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de Bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear WELLBUTRIN XL en estos pacientes. Sin embargo, Bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica (véase Propiedades Farmacológicas y Estudios Clínicos).

Tensión arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el Bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido reportes espontáneos del incremento en la presión arterial (en ocasiones graves) (véase Efectos Adversos); además, el uso concomitante de Bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial (véase Interacciones).

Vías de administración inadecuadas

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del Bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando Bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se coadministra bupropion con fármacos que se sabe que están asociados con el síndrome serotoninérgico, incluidos los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN). Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis (véase Interacciones).

También se ha informado del síndrome serotoninérgico solo con sobredosis de bupropion (véase Sobredosis).

Administración concomitante con Digoxina:

- La administración concomitante de Digoxina y Bupropion puede disminuir los niveles de Digoxina.
- Los niveles de Digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con Bupropión, por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible intoxicación digitalica.

Nuevas Interacciones

El Bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, el hidroxibupropion, mediante la isoenzima IIB6 del citocromo P450 (CYP2B6), principalmente (véase Farmacocinética). Por tanto, se debe tener cuidado al coadministrar WELLBUTRIN XL con fármacos que se sabe afectan la isoenzima CYP2B6 (p.ej., orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, ticlopidina, clopidogrel).

Aunque el Bupropion no se metaboliza a través de la isoenzima CYP2D6, los estudios in vitro realizados en el P450 humano demostraron que el Bupropion y el hidroxibupropion son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, la administración de Bupropion aumentó las concentraciones plasmáticas de desipramina. Este efecto tuvo una duración de cuando menos 7 días después de administrar la última dosis de Bupropion. La terapia concomitante con fármacos metabolizados predominantemente por esta isoenzima (como ciertos beta-bloqueadores, antiarrítmicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos), debe iniciarse a la dosis más baja del rango de dosificación de la medicación concomitante. Si se adiciona WELLBUTRIN XL al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo algún medicamento metabolizado por la isoenzima CYP2D6, deberá considerarse la necesidad de reducir la dosificación del medicamento original, especialmente de aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho (véase Farmacocinética).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fármacos que requieren activación metabólica a través de CYP2D6 para ser efectivos (p. ej. tamoxifeno), podrían tener reducida su eficacia cuando son administrados concomitantemente con inhibidores de CYP2D6 tal como Bupropion.

Aunque el citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP2D6, en un estudio el Bupropion aumentó la $C_{máx}$ y el ABC del citalopram en un 30% y 40%, respectivamente.

Como el Bupropion se metaboliza ampliamente, la administración concomitante de fármacos inductores metabólicos (p.ej., carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir, efavirenz), o inhibidores metabólicos, podría afectar su actividad clínica.

En una serie de estudios realizados en voluntarios sanos, la administración de ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día), o 100 mg de ritonavir más 400 mg de lopinavir dos veces al día, redujo el nivel de exposición al Bupropion y sus metabolitos principales de una manera proporcional a la dosis, en aproximadamente 20% a 80%. Similarmente, efavirenz 600 mg una vez al día durante dos semanas redujo la disponibilidad de Bupropion en aproximadamente 55%. Se cree que este efecto de ritonavir, ritonavir más lopinavir y efavirenz se debe a la inducción del metabolismo del Bupropion. Los pacientes que reciben tratamiento con cualquiera de estos fármacos con Bupropion podrían requerir mayores dosis de Bupropion, pero no se deberá exceder la dosis máxima recomendada de Bupropion.

Aunque los datos clínicos no identifican alguna interacción farmacocinética entre el Bupropion y el alcohol, se han hecho reportes poco frecuentes de eventos neuropsiquiátricos adversos, o reducción en la tolerancia al alcohol, en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Bupropion. Se debe minimizar o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con WELLBUTRIN XL.

Los datos posteriores a la comercialización muestran una posible interacción farmacodinámica entre el bupropion y los ISRS y los IRSN, lo que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (véase Advertencias y precauciones).

La limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con Bupropion en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar WELLBUTRIN XL a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

La administración de dosis orales múltiples de Bupropion no produjo efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de la lamotrigina, administrada a dosis únicas en 12 sujetos. Además, sólo aumentó ligeramente el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Existe la posibilidad de que el uso concomitante de WELLBUTRIN XL y algún Sistema Transdérmico de Nicotina (NTS, por sus siglas en inglés) ocasione elevaciones en la tensión arterial.

La coadministración de digoxina con Bupropion puede disminuir los niveles de la digoxina. El ABC 0 – 24 h de la digoxina disminuyó 1.6 veces y la depuración renal aumentó 1.8 veces en un estudio en voluntarios sanos.

Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que WELLBUTRIN XL interfiere con algunas pruebas rápidas en orina que pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para anfetaminas. Se debe considerar un método químico alternativo más específico para confirmar el resultado positivo.

CONCEPTO: Revisada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones propuestas para el producto de la referencia.

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en interacciones**
- **Inserto Versión GDS30/IPI14 del 10 de diciembre de 2020**
- **Información para prescribir Versión GDS30/IPI14 del 10 de diciembre de 2020**

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de liberación prolongada (XL).

Las tabletas de WELLBUTRIN XL deben ser deglutidas enteras, sin que se corten, se trituren, ni se mastiquen, ya que esto podría incrementar el riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos, incluyendo convulsiones.

Las tabletas de WELLBUTRIN XL pueden tomarse con o sin alimentos.

Uso en Adultos

La dosis única máxima de WELLBUTRIN XL es 300 mg.

Debe haber un intervalo de al menos 24 horas entre dosis sucesivas.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El insomnio es un efecto adverso muy común que por lo general es transitorio. El insomnio puede reducirse si se evita la administración a la hora de acostarse (siempre y cuando haya un intervalo de cuando menos 24 horas entre las dosis) o, si está indicado clínicamente, reduciendo la dosificación.

Tratamiento inicial

La dosis inicial de las tabletas de WELLBUTRIN XL consiste en 150 mg, administrados por la mañana como una dosis diaria única. Aquellos pacientes que no responden adecuadamente a una dosis de 150 mg/día, podrían obtener un beneficio al aumentar la dosificación objetivo habitual para adultos, la cual consiste en 300 mg/día, administrados una vez al día.

El efecto de la administración de Bupropion empieza a ser evidente tan temprano como a los 14 días después de iniciar la terapia. Como ocurre con todos los antidepresivos, es posible que el efecto antidepresivo completo de WELLBUTRIN XL no sea evidente sino hasta que hayan transcurrido varias semanas de tratamiento.

Cambio de tratamiento en pacientes que usan WELLBUTRIN SR tabletas

Al transferir pacientes bajo terapia con WELLBUTRIN SR tabletas (liberación sostenida) a un tratamiento con WELLBUTRIN XL tabletas, en lo posible se les deberá administrar la misma dosis total diaria. Los pacientes que en la actualidad reciben tratamiento con WELLBUTRIN SR tabletas, a razón de 300 mg/día (por ejemplo, 150 mg administrados dos veces al día), pueden ser transferidos a un régimen de tratamiento de 300 mg de WELLBUTRIN XL administrados una vez al día.

Terapia de mantenimiento

Generalmente se acepta que los pacientes que presentan episodios agudos de depresión requieren 6 meses, o más, de tratamiento con fármacos antidepresivos. Se demostró que el Bupropion (300 mg/día) es eficaz al administrarse durante un tratamiento a largo plazo (hasta 1 año).

Uso en Niños y Adolescentes

El uso de WELLBUTRIN XL no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase Advertencias y Precauciones). Aún no se establece la seguridad y la eficacia de la administración de WELLBUTRIN XL en tabletas a pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es posible descartar la posibilidad de que algunos individuos de edad avanzada experimenten una mayor sensibilidad al Bupropion, por lo cual se podría requerir una reducción en la frecuencia y/o la dosis (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

WELLBUTRIN XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a que los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada experimentan una mayor variabilidad en la farmacocinética, se debe considerar una reducción en la frecuencia de la administración (véase Advertencias y Precauciones).

WELLBUTRIN XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. En estos pacientes, la dosis no debe exceder 150 mg administrados en días alternos (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal deberá iniciarse a una frecuencia y/o una dosis reducida ya que el Bupropion y sus metabolitos activos podrían experimentar una mayor acumulación en dichos pacientes que lo usual (véase Advertencias y Precauciones).

Nuevas precauciones o advertencias

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de WELLBUTRIN XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de Bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con WELLBUTRIN XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar Bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, WELLBUTRIN XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- historial de traumatismos craneoencefálicos.
- tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- historial de convulsiones.
- administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes (véase Contraindicaciones), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender y no volver a iniciar la terapia con WELLBUTRIN XL, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con WELLBUTRIN XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase Efectos Adversos). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con Bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática

El Bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del Bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de Bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, WELLBUTRIN XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (véanse Dosis y Administración y Farmacocinética).

WELLBUTRIN XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de Bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes (véanse Dosis y Administración y Farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El Bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el Bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes (véase

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Farmacocinética). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con Bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al Bupropion, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración (véase Farmacocinética).

Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento e ideación suicida en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos

Los pacientes con depresión podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o ideación suicida, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa (véase más adelante Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar; Efectos Adversos)

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (véase Efectos Adversos). En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio de depresión mayor como la presentación inicial de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se ha establecido en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, puede incrementar la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de Bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de Bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear WELLBUTRIN XL en estos pacientes. Sin embargo, Bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica (véase Propiedades Farmacológicas y Estudios Clínicos).

Tensión arterial

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el Bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido reportes espontáneos del incremento en la presión arterial (en ocasiones graves) (véase Efectos Adversos); además, el uso concomitante de Bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial (véase Interacciones).

Vías de administración inadecuadas

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del Bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando Bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se coadministra bupropion con fármacos que se sabe que están asociados con el síndrome serotoninérgico, incluidos los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN). Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis (véase Interacciones).

También se ha informado del síndrome serotoninérgico solo con sobredosis de bupropion (véase Sobredosis).

Administración concomitante con Digoxina:

- La administración concomitante de Digoxina y Bupropion puede disminuir los niveles de Digoxina.
- Los niveles de Digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con Bupropión, por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible intoxicación digitalica.

Nuevas Interacciones

El Bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, el hidroxibupropion, mediante la isoenzima IIB6 del citocromo P450 (CYP2B6), principalmente (véase Farmacocinética). Por tanto, se debe tener cuidado al coadministrar WELLBUTRIN XL con fármacos que se sabe afectan la isoenzima CYP2B6 (p.ej., orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, ticlopidina, clopidogrel).

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aunque el Bupropion no se metaboliza a través de la isoenzima CYP2D6, los estudios in vitro realizados en el P450 humano demostraron que el Bupropion y el hidroxibupropion son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, la administración de Bupropion aumentó las concentraciones plasmáticas de desipramina. Este efecto tuvo una duración de cuando menos 7 días después de administrar la última dosis de Bupropion. La terapia concomitante con fármacos metabolizados predominantemente por esta isoenzima (como ciertos beta-bloqueadores, antiarrítmicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos), debe iniciarse a la dosis más baja del rango de dosificación de la medicación concomitante. Si se adiciona WELLBUTRIN XL al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo algún medicamento metabolizado por la isoenzima CYP2D6, deberá considerarse la necesidad de reducir la dosificación del medicamento original, especialmente de aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho (véase Farmacocinética).

Fármacos que requieren activación metabólica a través de CYP2D6 para ser efectivos (p. ej. tamoxifeno), podrían tener reducida su eficacia cuando son administrados concomitantemente con inhibidores de CYP2D6 tal como Bupropion.

Aunque el citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP2D6, en un estudio el Bupropion aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del citalopram en un 30% y 40%, respectivamente.

Como el Bupropion se metaboliza ampliamente, la administración concomitante de fármacos inductores metabólicos (p.ej., carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir, efavirenz), o inhibidores metabólicos, podría afectar su actividad clínica.

En una serie de estudios realizados en voluntarios sanos, la administración de ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día), o 100 mg de ritonavir más 400 mg de lopinavir dos veces al día, redujo el nivel de exposición al Bupropion y sus metabolitos principales de una manera proporcional a la dosis, en aproximadamente 20% a 80%. Similarmente, efavirenz 600 mg una vez al día durante dos semanas redujo la disponibilidad de Bupropion en aproximadamente 55%. Se cree que este efecto de ritonavir, ritonavir más lopinavir y efavirenz se debe a la inducción del metabolismo del Bupropion. Los pacientes que reciben tratamiento con cualquiera de estos fármacos con Bupropion podrían requerir mayores dosis de Bupropion, pero no se deberá exceder la dosis máxima recomendada de Bupropion.

Aunque los datos clínicos no identifican alguna interacción farmacocinética entre el Bupropion y el alcohol, se han hecho reportes poco frecuentes de eventos neuropsiquiátricos adversos, o reducción en la tolerancia al alcohol, en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Bupropion. Se debe minimizar o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con WELLBUTRIN XL.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos posteriores a la comercialización muestran una posible interacción farmacodinámica entre el bupropion y los ISRS y los IRSN, lo que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (véase Advertencias y precauciones).

La limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con Bupropion en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar WELLBUTRIN XL a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

La administración de dosis orales múltiples de Bupropion no produjo efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de la lamotrigina, administrada a dosis únicas en 12 sujetos. Además, sólo aumentó ligeramente el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Existe la posibilidad de que el uso concomitante de WELLBUTRIN XL y algún Sistema Transdérmico de Nicotina (NTS, por sus siglas en inglés) ocasione elevaciones en la tensión arterial.

La coadministración de digoxina con Bupropion puede disminuir los niveles de la digoxina. El ABC 0 – 24 h de la digoxina disminuyó 1.6 veces y la depuración renal aumentó 1.8 veces en un estudio en voluntarios sanos.

Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que WELLBUTRIN XL interfiere con algunas pruebas rápidas en orina que pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para anfetaminas. Se debe considerar un método químico alternativo más específico para confirmar el resultado positivo.

Adicionalmente, se recomienda aprobar el inserto Versión GDS30/IP114 del 10 de diciembre de 2020 e Información para prescribir Versión GDS30/IP114 del 10 de diciembre de 2020.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.9.6. SEROXAT® CR 12.5 MG
SEROXAT® CR 25 MG

Expediente : 19938740 / 19938739

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20211083552 / 20211098787
20211083594 / 20211098276
Fecha : 21/05/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.
Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene paroxetina clorhidrato hemihidrato equivalente a paroxetina 12,500mg

- Cada tableta de liberación prolongada contiene paroxetina clorhidrato hemihidratado equivalente a paroxetina 25,00mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Adultos

Trastorno depresivo mayor:

La formulación seroxat cr en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (tdm).

Trastorno de pánico:

Se ha observado que la formulación seroxat cr en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Trastorno disfórico premenstrual:

La formulación seroxat cr en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (tdpm).

Trastorno de ansiedad social/fobia social:

Se ha observado que la formulación seroxat cr en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de ansiedad social/fobia social.

No se ha evaluado la eficacia de la formulación seroxat cr en tabletas en el tratamiento a largo plazo del trastorno de ansiedad social/fobia social. Por tanto, si la formulación seroxat cr en tabletas va a emplearse en el tratamiento del trastorno de ansiedad social/fobia social durante períodos extensos, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la formulación seroxat cr en cada uno de los pacientes.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación seroxat cr no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La eficacia de la formulación seroxat cr en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación seroxat ir (liberación inmediata) en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.

La formulación seroxat cr en tabletas no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (mao) (incluida la linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la mao y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), ni dentro de las dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir una terapia con inhibidores de la mao dentro de un plazo de dos semanas posteriores a la suspensión de la terapia con la formulación seroxat cr en tabletas. La formulación seroxat cr en tabletas no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática cyp450 2d6, la paroxetina es capaz de elevar las concentraciones plasmáticas de tioridazina. La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo qtc, con arritmia ventricular grave asociada, como torsades de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y muerte súbita.

La formulación seroxat cr en tabletas no debe emplearse en combinación con pimozida.

Advertencias y precauciones

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen trastorno depresivo mayor (tdm) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con seroxat en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con seroxat que en los tratados con placebo (véase efectos adversos). Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen tdm, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con seroxat cr. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y ≥65 años de edad). En los adultos con tdm (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre tdm sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba seroxat, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser comorbilidades asociadas con algún tdm. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (véanse más adelante acatisia y trastorno maníaco y bipolar; efectos adversos).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En raras ocasiones, se ha asociado el uso de seroxat, u otros isrs, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome serotoninérgico/síndrome neuroléptico maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con seroxat, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con seroxat e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación seroxat no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como l-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

Trastorno maníaco y bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con seroxat cr, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima cyp2d6 (véase interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima cyp2d6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ssri, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con seroxat cr, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

El tratamiento con seroxat cr debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la mao; la dosis de seroxat cr debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación seroxat cr debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia electroconvulsiva (tec)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y tec.

Glaucoma

Como ocurre con otros isrs, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatremia

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con seroxat en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con seroxat, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de seroxat cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los isrs.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con seroxat en niños y adolescentes: En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con seroxat, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con seroxat, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Seroxat cr, sólo en tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (opadry amarillo: ys-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (fd&c amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión GDS47/ IPI25 de 04 de enero de 2021 allegado mediante radicado 20211098787 / 20211098276
- Información para prescribir Versión GDS47/ IPI25 de 04 de enero de 2021 allegado mediante radicado 20211098787 / 20211098276

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

**3.1.9.7 DIOVAN® 40 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIOVAN ® 80 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIOVAN ® 160MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIOVAN ® 320 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19927736, 20039359, 20039358, 19942323
Radicado : 20211089566, 20211089570, 20211089576, 20211089578
Fecha : 07/05/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene valsartan 40mg
- Cada tableta recubierta contiene valsartan 80mg
- Cada tableta recubierta contiene valsartan 160mg

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Cada tableta recubierta contiene valsartan 320mg

Forma farmacéutica: tabletas recubiertas

Indicaciones

Hipertensión arterial: tratamiento de la hipertensión arterial en adultos y niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad. insuficiencia cardíaca: tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases ii-iv de la nyha) en pacientes adultos que están recibiendo tratamientos habituales como diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (eca) o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales. Diovan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, en comparación con el placebo, diovan frena la evolución de la insuficiencia cardíaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la nyha, la fracción de expulsión, y los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, así como la calidad de vida. infarto de miocardio: diovan está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes adultos con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular: diovan está indicado, como complemento de las modificaciones del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de diovan.

Embarazo.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina (ara) -incluido diovan- o de ieca, con el aliskireno (véase el apartado interacciones - doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (sra)) o con insuficiencia renal moderada o severa (gfr <60 ml/min/1.73 m2).

Nuevas precauciones y advertencias

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En casos raros, los pacientes con hiponatremia o hipovolemia graves, como los que reciben dosis altas de diuréticos, pueden presentar hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con diovan.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con diovan, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

En caso de hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez estabilizada la tensión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

La administración de diovan durante un breve periodo a doce pacientes con hipertensión arterial vascularrenal secundaria a una estenosis unilateral de la arteria renal no modificó en un grado significativo la hemodinamia renal, la creatininemia ni el nitrógeno ureico en sangre.

Sin embargo, dado que otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa) pueden elevar la urea en sangre y la creatininemia en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, por seguridad se recomienda vigilar ambos parámetros.

Pacientes con disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se carece de datos en la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda precaución.

La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

En pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular (fg) < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ara -incluido diovan- o de ieca con el aliskireno.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Pacientes con disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares. Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar el valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio

En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que diovan cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones de administración.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio.

Debido a la inhibición del sraa, pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal podría depender de la actividad del sraa, el tratamiento con ieca o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un ieca, un betabloqueante y el valsartán.

Edema angioneurótico

Se han notificado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con el valsartán, que ha incluido inflamación de la laringe y la glotis así como obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían presentado anteriormente edema angioneurótico con otros fármacos, incluidos los ieca. Si el paciente presenta edema angioneurótico, diovan debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente.

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (sra)

Se requiere precaución al coadministrar ara -incluido diovan- con otros fármacos que bloquean el sra, tales como ieca o aliskireno (véase el apartado interacciones - doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (sra)).

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.

Población pediátrica

Pacientes con disfunción renal

No se ha estudiado el uso del valsartán en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ni en pacientes pediátricos dializados, por lo que no se recomienda en estas poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos cuya filtración glomerular es $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.



Es preciso vigilar estrechamente la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con el valsartán, sobre todo en presencia de otras afecciones (fiebre, deshidratación) que podrían alterar la función renal.

Pacientes con disfunción hepática

Como en los adultos, se requiere un cuidado particular al administrar el valsartán a pacientes pediátricos con trastornos obstructivos. Es escasa la experiencia clínica con diovan en pacientes pediátricos con disfunción hepática leve a moderada.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad de procrear

Como ocurre con cualquier otro fármaco que actúa directamente en el sraa, diovan no debe utilizarse en las mujeres en edad de procrear. Los profesionales sanitarios que prescriben fármacos que actúan en el sraa deben informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo.

Embarazo

Como todos los fármacos que actúan en el sraa, diovan no debe emplearse durante el embarazo (véase el apartado contraindicaciones). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina ii, no puede excluirse un riesgo para el feto. Se ha informado que la exposición intrauterina a los ieca (grupo específico de fármacos que actúan en el sraa) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo causa lesiones y muertes fetales.

Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de ieca durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que tomaron accidentalmente el valsartán. Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento con diovan lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si el valsartán se excreta en la leche materna. Sin embargo, como se excreta en la leche de ratas, no es aconsejable usar diovan durante la lactancia.

Fecundidad

Se carece de información sobre los efectos de diovan en la fecundidad humana. Estudios en ratas no mostraron efectos del valsartán en la fecundidad.

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión NPI Ref NA - 1 de febrero 2021
- Información para prescribir NPI Ref NA - 1 de febrero 2021
- Declaración Sucinta version NSS Ref NA- 1de febrero de 2021

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

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.10.1 NOVUTRAX

Expediente : 19935954
Radicado : 20211080824
Fecha : 26/04/2021
Interesado : PISA FARMACÉUTICA DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 10 mL de solución concentrada para infusión intravenosa contiene citarabina 500mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Antineoplásico. Mantenimiento en la remisión de la leucemia mieolítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, mielocítica crónica, eritroleucemia y linfoma no hodgkin.

Contraindicaciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la médula ósea, seguida de radioterapia o terapia con otros fármacos antineoplásico. Evitar en el embarazo. Hacer recuento de plaquetas y leucocitos. Control médico estricto. No es aconsejable para neonatos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión de la vía de administración Intratecal para el producto en referencia:

Nueva vía de administración

Vía de administración intravenosa

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. RIOCIGUAT

Radicado: 20211032505 / 20211034094

Interesado: Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir el principio activo Riociguat en el listado para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016 y declarar a ADEMPAS®, en todas sus concentraciones como el medicamento comparador de referencia.

Ahora bien, si la honorable Comisión Revisora conceptúa que no es procedente esta solicitud, cordialmente se solicita que el INVIMA detalladamente ilustre:

1. El racional por el cual esta solicitud No es procedente
2. Las consideraciones que se tuvieron en la evaluación de impacto en salud para los pacientes en el caso de que no estén todas las dosis requeridas disponibles y que no se demuestre con datos inherentes a cada formulación de los productos disponibles en el mercado, el idóneo comportamiento farmacocinético y la Biodisponibilidad del producto y el resultado de dicha evaluación.
3. Cuáles son los mecanismos a través de los cuales el INVIMA, dentro de su misión y competencia, garantizará a los pacientes el desempeño farmacocinético necesario y la biodisponibilidad adecuada de producto para garantizar su eficacia y seguridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para recomendar la inclusión del principio activo Riociguat en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, por cuanto no está en la clasificación de riesgo sanitario alto, ni es de estrecho margen terapéutico.

La Sala considera que los retos que implica la moderada a alta variabilidad farmacocinética y eventual respuesta terapéutica del principio activo Riociguat no se resuelven con estudios de bioequivalencia *in vivo*, sino con el ajuste posológico individualizado de acuerdo con la respuesta clínica para lo cual la administración de un medicamento que contenga el principio activo y cumpla el estándar de calidad es adecuada.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3.2. MACITENTAN

Radicado: 20211033909

Interesado: Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Macitentan en el listado de los medicamentos que requieren la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para recomendar la inclusión del principio activo Macitentan en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, por cuanto, no está en la clasificación de riesgo sanitario alto, ni es de estrecho margen terapéutico.

3.3.3. GENFAR KIDS GRIP 100MG + 0.5 MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20161029

Radicado : 20191062074 / 20201061519

Fecha : 04/08/2020

Interesado : Grupo de apoyo de las salas especializadas de la comisión revisora solicita a la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora / Grupo de registros sanitarios

Composición:

Cada mL contiene 0.5 mg de Dextroclorfeniramina + 100 mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Solución Oral

1. Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar la Norma Farmacológica y el ATC para el producto que contiene los principios activos Dextroclorfeniramina + Acetaminofén en las concentraciones 0,5 mg + 100 mg /mL forma farmacéutica solución oral (gotas).

-Adicional aclarar si les corresponde la misma Norma Farmacologica al producto en mención (al de genfar kids Cada mL contiene 0.5 mg de Dextroclorfeniramina + 100 mg de Acetaminofén) y el producto con principios activos : Acetaminofén + Dextroclorfeniramina Maleato (Aclaración: Dextroclorfeniramina equivale a dexclorfeniramina) concentración 100 mg + 0,5 mg /mL que figura en Norma Farmacologica agosto 2020 en el Anexo 4" Asociaciones para el resfriado común". Lo anterior, teniendo en cuenta que tiene características enantioméricas diferentes para Dexclorfeniramina y Clorfeniramina.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta 5 de 2021 SEM numeral 3.1.9.1 para el radicado 20192064551 dado lo siguiente:
- Mediante Acta 5 de 2021 numeral 3.1.9.1 para el producto GENFAR KIDS GRIP 100MG + 0.5 MG/ML SOLUCION ORAL, sin embargo dejan dos anotaciones que es importante revisar y aclarar:

NOTA1: se mantiene la posología presentada por el usuario, se deja a consideración de la Sala si debe exigirse para el producto la dosis expresada explícitamente de acuerdo con el peso (usando las edades únicamente como guía).

Según esta Nota que quiere decirse cuando expresa la Sala que se deja a consideración de la Sala si debe exigirse para el producto la dosis expresada explícitamente de acuerdo con el peso (usando las edades únicamente como guía)?

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

3.3.4. AMBISOME®, ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Expediente : 20049640
Radicado : 20211079064
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora “*que proceda con la actualización del listado de medicamentos que deben presentar estudios de bioequivalencia, incluyendo a Ambisome® como comparador de referencia en el Anexo técnico No 2 de la Resolución 1124 de 2016.*” Teniendo en cuenta la solicitud del usuario mediante derecho de petición con radicado de la referencia en concordancia con el Acta 02 de 2021 numeral 3.3.2

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3.5. NIMESULIDA

Radicado : 20211081624
Fecha : 27/04/2021
Interesado : Exeltis SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.3.2, de acuerdo a las razones expuestas en el derecho de petición relacionado con el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en las diferentes actas con respecto a la recomendación de retiro de los medicamentos que contengan el principio activo nimesulida, en el sentido de que dicho concepto aplica también para los productos de uso tópico, teniendo en cuenta el carácter idiosincrático de la reacción hepática grave y en ocasiones letal; adicionalmente, existen múltiples alternativas de medicamentos similares en esta misma forma de aplicación, lo que hace innecesario asumir el riesgo de hepatotoxicidad asociado a nimesulida.

3.3.6. CLOTRIMAZOL 1%, GENTAMICINA 0.1%, BETAMETASONA 0.05%

Expediente : 20136199
Radicado : 2017160920 / 20211089345
Fecha : 07/05/2021
Interesado : LABORATORIOS RETY DE COLOMBIA S.A.S RETYCOL S.A.S

Composición:

Cada 100mL contiene 1g de Clotrimazol, 0.1g de Gentamicina y 0.05g de Betametasona

Forma farmacéutica: Espuma En Aerosol

Indicaciones:

Dermatitis causada por gérmenes sensibles a la Gentamicina y al Clotrimazol

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la formula, afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 04 de 2018, numeral 3.1.5.5., respecto a la composición y la norma farmacológica No.13.1.3.0.N40, ya que la composición solicitada inicialmente es:

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- *Composición: Cada 100mL contiene 1g de Clotrimazol, 0.1g de Gentamicina y 0.05g de Betametasona*

Y la conceptuada en el Acta es:

- *Composición: Cada 100mL contiene 0.1g de Clotrimazol, 0.1g de Gentamicina y 0.05g de Betametasona*
- Norma farmacológica No. 13.1.3.0.N40:

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

3.3.7. TIOTEPA 15MG POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente: 20190566

Radicado: 20201189392

Fecha: 15/10/2020

Interesado: GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS CON CONDICIÓN ESPECIAL DE RIESGO

Composicion:

Cada vial contiene Tiotepa 15mg

Forma farmacéutica: polvo concentrado para solución para perfusión

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

Corrección en normas farmacológicas, de la forma farmacéutica para el producto en mención, la cual debe quedar como: Polvo para concentrado para solución para perfusión, acorde con lo conceptuado mediante Acta 26 de 2016 numeral 3.16.5.

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

3.3.8. VICITRA 500MG

Expediente : 19944583

Radicado : 20213006369

Fecha : 25/05/2021

Interesado : GRUPO DE PUBLICIDAD DE LA DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada capsula dura contiene ácido ascórbico 500mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Deficiencia de vitamina C

Contraindicaciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto sobre la veracidad del claim de contenido técnico-científico, “*Evita el riesgo de lesión dental de tabletas masticables*”. Lo anterior, teniendo en cuenta los estudios allegados por el titular del Registro sanitario.

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

**3.3.9. BERODUAL® HFA
BERODUAL® SOLUCIÓN PARA INHALAR**

Expediente : 19931241 / 54889

Radicado : 20201096823 / 20201113097 / 20201252648 / 20201250220 /
20211096290

Fecha : 19/05/2021

Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A

Composición:

-Cada dosis contiene 0.02 mg de Bromuro de Ipratropio + 0.05 mg de Bromhidrato de Fenoterol

-Cada mL contiene 0.25 mg de Bromuro de Ipratropio Anhidro + 0.5 mg de Bromhidrato de Fenoterol.

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones

Berodual® es un broncodilatador para la prevención y el tratamiento de los síntomas de las enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias con limitación reversible del flujo aéreo como el asma y especialmente la bronquitis crónica, con o sin enfisema. Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (epoc) que responden a los esteroides.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Contraindicaciones

Berodual® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Advertencias y precauciones:

En las siguientes afecciones berodual® debe usarse solo después de haber ponderado cuidadosamente la relación entre riesgos y beneficios: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, grave enfermedad cardíaca orgánica o vascular, hipertiroidismo, feocromocitoma. Berodual® se debe usar con precaución en pacientes predispuestos al glaucoma de ángulo estrecho, o con obstrucción preexistente de las vías urinarias (por ejemplo, con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Contraindicaciones: berodual® hfa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® hfa también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia. Advertencias y precauciones:

- Broncoespasmo paradójico: en el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de berodual® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

- Efectos sistémicos: en las afecciones que se citan a continuación, berodual® hfa puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos, hipertiroidismo, feocromocitoma, o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga). Hipopotasemia, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disnea.

- Efectos cardiovasculares: debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. Ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo berodual® hfa que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio.

- Uso prolongado: si la obstrucción bronquial aumenta, resulta inconveniente y posiblemente riesgoso el simple aumento de los agonistas beta2 como berodual® hfa más allá de la dosis recomendada durante períodos prolongados. En esta situación, conviene revisar el plan terapéutico de los pacientes, en particular la adecuación del tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides inhalados, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Advertencia respecto del dopaje: el uso de berodual® hfa puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección del Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.9.12 en cuanto a lo siguiente:

1. Corrección de los radicados iniciales y de respuesta a auto

Como estaba	Como debe quedar
20201096823 / 20201113097 / 20201113097	20201096823 / 20201113097 / 20201252648 / 20201250220

2. Corrección en el número del auto de requerimiento descrito en la solicitud

Como estaba	Como debe quedar
El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011492 emitido mediante Acta No. 08 de 2020 numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:	El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. <u>2020011942 y 2020011492</u> emitido mediante Acta No. 08 de 2020 numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

3. Conceptuar acerca de los requerimientos iniciales con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 2019ABR15_V05
- Información para prescribir versión V_05 del 15 de abril de 2019

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

**3.3.10. MICARDIS® COMPRIMIDOS 40 mg
MICARDIS® COMPRIMIDOS 80 mg**

Expediente : 19988586 / 19901852
Radicado : 20201030379 / 20211001588

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

: 20201030383 / 20211001589
20211104213

Fecha : 28/05/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertension esencial.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo

Lactancia

Obstrucción biliar

Insuficiencia hepática grave

Menores de 18 años

A combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)

Hipertensión renovascular

Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Embarazo

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

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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

Cuando se administra micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipovolemia intravascular

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

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (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 renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, 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 que cursan 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 ej., pacientes con insuficiencia

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e 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®.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia

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

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis? Debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. 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 ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección del Acta 08 de 2021 SEM numeral 3.1.9.3 en cuanto a lo siguiente:

1. Corrección en el ítem solicitud solicitud

- Modificación de dosificación
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto Versión 2013JUN17_V16 MOD allegado mediante Radicados 20201030379 y 20201030383 del 17 de febrero de 2020
- Información para Prescribir Versión V_16 MOD allegado mediante Radicados 20201030379 y 20201030383 del 17 de febrero de 2020

2. Corrección en el concepto de indicaciones

3. Corrección en Modificación de dosificación y Modificación de Reacciones Adversas de la siguiente manera

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Adultos

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. En algunos casos, una dosis diaria de 20 mg. Puede dar buen resultado. En los casos en los que no se la disminución necesaria de la presión arterial, se puede aumentar la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Como alternativa, el telmisartán se puede administrar combinado con diuréticos tiazídicos, por ej., hidroclorotiazida, que ha mostrado efecto coadyuvante en la disminución de la presión arterial. Si se considera necesario aumentar la dosis de telmisartán, tener en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, por lo general, después de 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento [3, 4]. En los pacientes con hipertensión severa, el tratamiento con telmisartán a dosis máximas de 160 mg como monoterapia o combinado con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg tuvo buena tolerancia y efecto [5].

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular [1, 2]

La dosis recomendada es 80 mg. una vez al día. Se desconoce si dosis menores que 80 mg son eficaces para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular.

Al empezar el tratamiento con telmisartán para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular, es aconsejable monitorear la presión arterial, y modificar la dosis de los medicamentos antihipertensivos según la necesidad.

MICARDIS® se puede tomar con la comida o lejos de ella [6].

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal, ni siquiera para los hemodializados [7, 8].

El telmisartán no se elimina por hemodiálisis [4].

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la pauta posológica de telmisartán no debe exceder los 40 mg una vez al día [4].

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis [3, 4, 9].

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS en los menores de 18 años [10].”

Nuevas reacciones adversas

Efectos Secundarios

En ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión arterial, la incidencia global de los eventos adversos informados con telmisartán (41,4%) fue similar a la informada en el grupo placebo (43,9%). La incidencia de los eventos adversos no tuvo relación con la dosis, ni con el género, la edad o la raza de los pacientes.

El perfil de seguridad de MICARDIS en los pacientes tratados para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular fue concordante con el obtenido en los pacientes hipertensos [1, 2].

Las reacciones adversas medicamentosas que se enumeran a continuación se recopilaron de ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión, y de informes posventa. El listado también incluye los eventos adversos graves y los que determinaron la interrupción del tratamiento que se informaron en tres ensayos clínicos a largo plazo de 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción del riesgo de la morbilidad cardiovascular durante un período máximo de 6 años [42-44].

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones

Infecciones de las vías urinarias (cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores, sepsis con desenlace fatal [45]

Trastornos del sistema hematológico y linfático

Anemia, eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales

Hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos) [40]

Trastornos psiquiátricos

Insomnio, depresión, angustia

Trastornos del sistema nervioso

Síncope (desvanecimiento)

Trastornos visuales

Alteración de la vista

Trastornos del oído y el laberinto

Vértigo

Trastornos cardíacos

Bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares

Hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, sequedad de boca, malestar estomacal

Trastornos hepato-biliares

Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos*

* La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán, conocidos por la experiencia posventa, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables [40]

Acta No. 15 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Prurito, hiperhidrosis, exantema, angioedema (con desenlace fatal) [40], eccema, eritema, urticaria, erupción causada por fármacos, erupción dérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia, artralgia, dolor en las extremidades (dolor de piernas), dolor de tendones (síntomas tipo tendinitis)

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal con insuficiencia renal aguda (ver también *Advertencias y precauciones especiales*)

Trastornos generales y del sitio de administración

Dolor de pecho, astenia (debilidad), síntomas tipo Gripe

Laboratorio

Aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del ácido úrico en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre.

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 CIPROFLOXACINO SOLUCION PARA INFUSIÓN

Radicado: 20191220748 / 20191220750 / 20191220753

Fecha: 08/11/2019

Interesado: Bayer A.G / Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Solicitud: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM, numeral 3.1.13.2, en cuanto a la composición para los productos de la unificación aprobada en dicha acta.

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

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 23 de julio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 15 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

