

Contenido	
ACTA No. 02 DE 2025 Segunda parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	3
3.1.3 Producto Nuevo.....	3
3.1.3.1 BRAMITOB.....	3
3.1.3.2 ÓXIDO NÍTRICO 800PPM.....	10
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación.....	20
3.1.4.1 COMBOFUSIV 10MG/ML + 3MG/ML	20
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica	21
3.1.5.1 DENSIMET® 5000 UI CAPSULAS DURAS CON CENTRO LIQUIDO.....	21
3.1.5.2 FARMA D® 30.000.....	22
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia	23
3.1.7.1 MANTIXA® 5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.....	23
3.1.13 Unificaciones	24
3.1.13.1 VALGANCICLOVIR 50 mg/mL POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN ORAL	24
3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	40
3.3.1 DOR-2®	40
3.3.2 O.K.A.P.®.....	41
3.3.3 WINADEINE F®- TABLETAS	42
3.3.4 WINADEINE® TABLETAS	43
3.3.5 DIFAST® F TABLETAS.....	44
3.3.6 NODOLPLUS®.....	45
3.3.7 CALCITRAL® 400	47
3.3.8 BISMUCAR® TABLETAS MASTICABLES	51
3.4 ACLARACIONES	52
3.4.1 VITAMINA C INYECTABLE.....	52
3.4.2 CAFÉINA CITRATO SOLUCIÓN INYECTABLE.....	53

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 17, 18, 19, 20, 21, 24 Y 25 DE FEBRERO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 BRAMITOB

Expediente : 20273508
Radicado : 20241143915
Fecha : 12/06/2024
Interesado : CHIESI FARMACEUTI S.p.A.

Composición: Cada envase de 4 ml de solución contiene tobramicina 300 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones:

Bramitob está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante.

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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir versión 01, allegada mediante radicado No. 20241143915
- Inserto para el usuario versión 01, allegado mediante radicado No. 20241143915

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241143915 se solicita evaluación farmacológica, inserto para el usuario versión 01 e información para prescribir versión 01, para el principio activo tobramicina 300 mg solución para nebulización en la indicación *“Bramitob está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por Pseudomona aeruginosa en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante”*. La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada envase de 4 ml de solución contiene tobramicina 300 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones:

Bramitob está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante.

Contraindicaciones:

La administración de Bramitob está contraindicada en todos los pacientes con hipersensibilidad a la tobramicina, a cualquier otro aminoglucósido o a alguno de los excipientes.

También está contraindicada en pacientes que toman diuréticos potentes, como furosemida o ácido etacrínico, ya que han demostrado ser ototóxicos.

Precauciones y advertencias:

Advertencias generales:

Tobramicina debe usarse con precaución en pacientes con sospecha o confirmación de alteración renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.

La función renal y del octavo par craneal deben controlarse estrechamente en pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia renal, así como en aquellos cuya función renal es normal al principio pero que desarrollan signos de la misma durante el tratamiento. La evidencia de alteración renal, vestibular y/o auditiva requiere la interrupción del tratamiento o el ajuste de la dosis.

La concentración sérica de tobramicina sólo debe controlarse mediante venopunción y no con muestras de sangre obtenidas mediante punción digital ya que no es un método dosificador validado. Se ha observado que la contaminación de la piel de los dedos durante la preparación y nebulización de la tobramicina puede dar lugar a un falso aumento de los niveles séricos del fármaco. Esta contaminación no puede evitarse completamente con el lavado de manos previo a los análisis.

- Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de la capacidad auditiva) y toxicidad vestibular, con aminoglucósidos parenterales. La toxicidad auditiva puede manifestarse por vértigo, ataxia, mareos o acúfenos. En estos pacientes se debe pensar en realizar una evaluación audiológica y vigilar las concentraciones séricas de tobramicina. En casos de ototoxicidad se debe interrumpir temporalmente la administración de Tobramicina Inhalada.

- El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, y deben controlarse las concentraciones séricas de tobramicina, p. ej. se deben realizar controles de los niveles séricos tras dos o tres administraciones para así ajustar la dosis si fuese necesario, y también en intervalos de tres o cuatro días durante el tratamiento. En el caso de cambios en la función renal, se deben realizar controles de los niveles séricos con más frecuencia y la dosis o los intervalos entre dosis deben ajustarse. Se deben determinar las concentraciones de urea y creatinina al inicio y cada 6 ciclos completos.

- Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad acumulativa.
- La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo, hecho que se ha descrito con la tobramicina inhalada. La primera dosis de Tobramicina vía inhalada debe administrarse bajo supervisión, después de utilizar un broncodilatador si éste forma parte del régimen actual del paciente. Se debe medir el FEV1 antes y después de la inhalación de Tobramicina.
- Si se sospecha de una reacción alérgica, debe interrumpirse su uso.
- Precaución en los pacientes en los que se sospechen trastornos neuromusculares como miastenia grave o enfermedad de Parkinson.
- Precaución en los pacientes con hemoptisis clínicamente significativa: se debe pensar en evaluar los beneficios y los riesgos.
- Riesgo teórico de resistencia de *P. aeruginosa* a la tobramicina intravenosa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza un efecto teratogénico. Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (p.ej. sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. La exposición sistémica tras la inhalación de Tobramicina es muy baja, sin embargo, no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, es decir, cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las pacientes que usen Tobramicina durante el embarazo, o se queden embarazadas mientras estén tomando Tobramicina, deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica. Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna después de su administración por inhalación, aunque se estima que será muy baja teniendo en cuenta la exposición sistémica baja. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe tomar la decisión entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios en animales no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

De acuerdo a las reacciones adversas notificadas, se prevé que la tobramicina no va a producir efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas. No obstante, se

debe advertir a los pacientes que van a conducir o manejar maquinaria sobre la posible aparición de mareos y/o vértigo.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos controlados (4) y no controlados (1) con Bramitob (565 pacientes tratados), los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los relativos al aparato respiratorio (tos y disfonía).

Las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos (ver a continuación) se clasifican como: común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección micótica, candidiasis oral	Poco común
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco común
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo, hipoacusia, sordera neurosensorial (ver sección 4.4)	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disfonía	Común
	Reducción del Volumen Espiratorio Forzado, disnea, estertores, hemoptisis, dolor orofaríngeo, tos productiva	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Hipersecreción salival, glositis, dolor abdomen superior, náuseas	Poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, dolor torácico, sequedad de las mucosas	Poco común
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas	Poco común

En estudios clínicos controlados con otros medicamentos conteniendo tobramicina nebulizada, los únicos efectos adversos notificados en significativamente más pacientes tratados con tobramicina fueron disfonía y acúfenos; (13% tobramicina vs. 7% control) y (3% tobramicina vs. 0% control) respectivamente. Estos episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin necesidad de discontinuar el tratamiento con tobramicina, y no se asociaron con pérdida de audición en las pruebas de audiograma. El riesgo de acúfenos no incrementó con ciclos repetidos de exposición a tobramicina.

Otros efectos adversos, algunos de ellos secuelas frecuentes de trastornos subyacentes, pero donde la relación causal con tobramicina no puede ser excluida fueron: esputo decolorido, infección del tracto respiratorio, mialgia, pólipos nasales y otitis media.

Además, los datos acumulativos de los estudios post-comercialización con productos conteniendo tobramicina inhalada muestran las reacciones adversas siguientes (misma clasificación de frecuencia notificada anteriormente):

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Laringitis	Rara
	Infección micótica, candidiasis oral	Muy rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, afonía	Rara
	Somnolencia	Muy rara
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos, pérdida auditiva (ver sección 4.4)	Rara
	Alteraciones del oído, otalgia	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, faringitis, disfonía, disnea	Poco común
	Broncoespasmo, malestar en el pecho, trastorno pulmonar, hemoptisis, epistaxis, rinitis, asma, tos productiva	Rara
	Hiperventilación, hipoxia, sinusitis	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia, úlceras bucales, vómitos, náuseas	Rara
	Diarrea, dolor abdominal	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Rara
	Urticaria, prurito	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fiebre, dolor torácico, dolor, náuseas	Rara
	Malestar	Muy rara
Exploraciones complementarias	Pruebas de función pulmonar disminuidas	Rara

En estudios abiertos y en experiencia post-comercialización, algunos pacientes con historia de uso prolongado de aminoglucósidos intravenosos previo o concomitante han experimentado pérdida de audición.

Los aminoglucósidos parenterales se han asociado a hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad.

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 Instituto nacional de medicamentos y alimentos INVIMA.

Síntomas

La administración por inhalación da lugar a una baja biodisponibilidad sistémica de la tobramicina. Los síntomas de sobredosificación con el aerosol pueden incluir ronquera grave. En el caso de ingestión accidental de Bramitob, no es probable que se produzca intoxicación, ya que la tobramicina se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal normal.

En el caso de administración inadvertida por vía intravenosa de Bramitob pueden darse signos y síntomas de sobredosificación similares a los de la tobramicina administrada por vía parenteral, como mareo, acúfenos, vértigo, pérdida auditiva, trastornos respiratorios y/o bloqueo neuromuscular e insuficiencia renal.

Tratamiento

La toxicidad aguda debe ser tratada con la interrupción inmediata de Bramitob y deben efectuarse pruebas de la función renal basal. La determinación de las concentraciones séricas de tobramicina puede ser de utilidad en el control de la sobredosificación. En caso de sobredosificación debe considerarse la posibilidad de que existan interacciones medicamentosas debidas a alteraciones en la eliminación de Bramitob o de otros medicamentos.

Interacciones:

Debe evitarse el uso concurrente o secuencial de Tobramicina Inhalada con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico. No se recomienda el uso concomitante de tobramicina inhalada con diuréticos (tales como ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso). Tales compuestos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido.

Otros medicamentos que se ha observado incrementan la toxicidad potencial de aminoglucósidos administrados parenteralmente, incluyen:

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad).
- Compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y ototoxicidad).
- Anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

Otros:

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron tobramicina inhalada de forma concomitante con dornasa alfa, mucolíticos, β -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos con actividad antipseudomonas orales o parenterales, mostraron acontecimientos adversos similares a los pacientes del grupo control.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No existen datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico.

Insuficiencia renal

La Tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es de prever que la exposición a Tobramicina se vea afectada por la función renal. Se debe prestar precaución cuando se prescriba Tobramicina a pacientes con disfunción renal conocida o sospechada. La administración de Tobramicina debe interrumpirse en caso de nefrotoxicidad hasta que las concentraciones séricas de Tobramicina sean inferiores a 2 µg/ml.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la Tobramicina no se metaboliza, no se prevé un efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a Tobramicina.

Pacientes receptores de un trasplante de órganos

No existen datos adecuados sobre el uso de Tobramicina en pacientes después de un trasplante de órganos. No puede realizarse una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico para pacientes después de un trasplante de órganos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tobramicina en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de administración: Inhalada

Dosificación y grupo etario:

Tobramicina solución para nebulización 300 mg dos veces al día (mañana y noche).

Las dosis deben inhalarse a intervalos tan aproximado a 12 horas como sea posible y no inferiores a 6 horas. Tobramicina usa en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin medicación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario versión 01 y la información para prescribir versión 01, allegada mediante Radicado No. 20241143915

3.1.3.2 ÓXIDO NÍTRICO 800ppm

Expediente : 20283197
Radicado : 20241163603
Fecha : 02/07/2024
Interesado : OXIGENOS DE COLOMBIA LTDA. - OXICOL LTDA

Composición:

Óxido nítrico (NO) 800 ppm mol/mol.

- Una bala de gas de 2 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 307 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.
- Una bala de gas de 10 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 1535 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Forma farmacéutica: Gas

Indicaciones:

INOMax, junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado:

- Para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.
- Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241163603

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344063 se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, asimismo aprobación de inserto e información para prescribir versión 1.0 allegado mediante Radicado No. 20241163603, para el medicamento Óxido nítrico 800 ppm mol/mol gas, en las indicaciones “ *INOMax, junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado: -Para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea. -Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir*

10

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación”.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Óxido nítrico (NO) 800 ppm mol/mol.

- Una bala de gas de 2 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 307 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.
- Una bala de gas de 10 litros llenado a 155 bares absolutos contiene 1535 litros de gas bajo presión de 1 bar a 15 °C.

Forma farmacéutica: Gas

Indicaciones:

INOMax, junto con ventilación asistida y otros principios activos adecuados, está indicado:

- Para el tratamiento de neonatos ≥ 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.
- Como parte del tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0-17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación significativa izquierda-derecha.

Precauciones y advertencias:

Respuesta inadecuada

Si se estima que la respuesta clínica no es adecuada tras 4-6 horas de administración de INOMax, se estudiarán las siguientes posibilidades. En caso de pacientes que vayan a remitirse a otro hospital, se garantizará el aporte del óxido nítrico durante el transporte para evitar el empeoramiento de su estado al interrumpir bruscamente el tratamiento de INOMax. En caso de continuar el empeoramiento o en ausencia de mejoría, definida la situación según los criterios locales, se pensará en emplear un sistema de rescate como una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), si es posible.

Poblaciones de pacientes especiales

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hernia diafragmática congénita. El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardíaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha. Esto se debe a la vasodilatación pulmonar no deseada causada por el óxido nítrico inhalado, que provoca un mayor aumento de la hiperperfusión pulmonar pudiendo dar lugar, por tanto, a una insuficiencia cardíaca anterógrada o retrógrada. Por tanto, antes de administrar óxido nítrico se recomienda realizar un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiográfico de la hemodinámica central. El óxido nítrico inhalado debe utilizarse con precaución en los pacientes con cardiopatía compleja, en los que es importante una presión alta de la arteria pulmonar para mantener la circulación.

El óxido nítrico inhalado también debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (p. ej., edema pulmonar).

Interrupción del tratamiento

La administración de INOmax no se interrumpirá bruscamente, ya que puede provocar el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y/o el empeoramiento de la oxigenación sanguínea (PaO₂). El empeoramiento de la oxigenación y la elevación de la PAP pueden presentarse también en neonatos sin respuesta evidente al tratamiento con INOmax. La retirada gradual del óxido nítrico inhalado se realizará con precaución. En aquellos pacientes trasladados a otros centros para recibir tratamiento adicional, y que necesiten continuar con el tratamiento con INOmax, deben tomarse medidas para asegurar la continuidad del aporte de óxido nítrico durante el transporte. El médico deberá tener acceso a la cabecera del paciente a un sistema de administración de óxido nítrico de reserva.

Formación de metahemoglobina

Gran parte del óxido nítrico para inhalación se absorbe sistémicamente. Las sustancias finales del óxido nítrico que llegan a la circulación sistémica son sobre todo la metahemoglobina y el nitrato. Deben vigilarse las concentraciones de metahemoglobina en sangre. (Vigilancia de la formación de metahemoglobina (MetHb): Los neonatos y los lactantes presentan unos niveles disminuidos de actividad de la reductasa de la MetHb comparados con los adultos. El nivel de metahemoglobina debe medirse en el período de una hora desde el inicio de la terapia con INOmax utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es > 2,5 %, la dosis de INOmax debe disminuirse y se estudiará la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno. Aunque es poco frecuente que el nivel de metahemoglobina aumente considerablemente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las mediciones de metahemoglobina cada uno o dos días).

Formación de NO₂

El NO₂ (dióxido de nitrógeno) se forma rápidamente en presencia de mezclas gaseosas que contienen NO (óxido nítrico) y O₂. Por ello, el óxido nítrico puede provocar inflamación

de las vías aéreas y dañarlas. La dosis de óxido nítrico debe reducirse si la concentración de dióxido de nitrógeno supera los 0,5 ppm.

Efectos sobre las plaquetas

Los modelos animales han demostrado que el óxido nítrico puede interactuar con la hemostasis, provocando un aumento del tiempo de hemorragia. Los datos en humanos adultos son contradictorios y no ha habido aumento de complicaciones hemorrágicas en ensayos controlados aleatorios en neonatos nacidos al final o en las últimas semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica.

Se recomienda realizar una monitorización periódica de la hemostasia, así como una medición del tiempo de sangrado cuando se administra INOmax durante más de 24 horas a pacientes con anomalías plaquetarias funcionales o cuantitativas, un factor de coagulación bajo o que están recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos adecuados sobre el uso de óxido nítrico en mujeres embarazadas. No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se desconoce si el óxido nítrico se excreta en la leche humana.

No debe administrarse INOmax durante el embarazo o la lactancia.

No se han realizado estudios de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevantes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La interrupción abrupta de la administración de óxido nítrico inhalado puede causar una reacción de rebote: una reducción de la oxigenación, un aumento de la presión central y una posterior reducción de la presión arterial sistémica. La reacción de rebote es la reacción adversa más común durante el uso clínico de INOmax. El rebote puede producirse tanto al principio como al final del tratamiento.

En un estudio clínico (NIÑOS), los grupos de tratamiento resultaron similares respecto a la incidencia y gravedad de hemorragia intracraneal, hemorragia de Grado IV, leucomalacia periventricular, infarto cerebral, ataques que requieren terapia anticonvulsionante, hemorragia pulmonar o hemorragia gastrointestinal.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la tabla siguiente que se han observado con el uso de INOmax proceden del ensayo CINRGI en 212 recién nacidos o de experiencias de

poscomercialización en recién nacidos (de menos de un mes de edad) Las categorías de frecuencia que aparecen se presentan de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a	-	Metahemoglobinemia ^a	-	-	-
Trastornos cardíacos	-	-	-	-	-	Bradicardia ^b (después de una interrupción abrupta de la terapia)
Trastornos vasculares	-	Hipotensión ^{a,b,d}	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Atelectasia ^a	-	-	-	Hipoxia ^{b,d} Disnea ^c Molestia en el pecho ^c Garganta seca ^c
Trastornos del sistema nervioso	-	-	-	-	-	Cefalea ^c Mareos ^c

a: Observados en el ensayo clínico

b: Observados en la poscomercialización.

c: Observados en la poscomercialización, experimentados por el personal sanitario tras una exposición accidental.

d: Datos de la vigilancia de seguridad poscomercialización (Post Marketing Safety Surveillance, PMSS), efectos asociados con una retirada brusca del medicamento, y/o con errores con el sistema de administración. Se han descrito reacciones rápidas de rebote como vasoconstricción pulmonar intensa y hipoxia tras una retirada repentina del tratamiento de óxido nítrico inhalado que han precipitado un colapso cardiovascular.

Descripción de determinadas reacciones adversas

El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede producir un aumento de la metahemoglobina.

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 de sistema nacional de notificación

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

En base a los datos disponibles, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica. Las sustancias donantes de óxido nítrico, incluidos el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, pueden tener un efecto aditivo con INOmax respecto al riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. INOmax se ha administrado con tolazolina, dopamina, dobutamina, esteroides, surfactantes y ventilación de alta frecuencia.

El uso combinado con otros vasodilatadores (p. ej. sildenafil) no ha sido estudiado en profundidad. Los datos disponibles sugieren la existencia de efectos aditivos sobre la circulación central, la presión arterial pulmonar y la función del ventrículo derecho. La combinación del óxido nítrico inhalado y otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPc o AMPc debe ser realizada con precaución.

Existe un riesgo mayor de formación de metahemoglobina si se administran los fármacos que aumentan las concentraciones de metahemoglobina junto con el óxido nítrico (p. ej. nitratos alquilo y sulfonamidas). En consecuencia, las sustancias que provocan niveles más altos de metahemoglobina deberán utilizarse con precaución durante la terapia con óxido nítrico inhalado. La prilocaína, administrada por vía oral, parenteral o tópica, puede causar metahemoglobinemia. Deben tomarse precauciones cuando se administre INOmax junto con medicamentos que contengan prilocaína.

En presencia de oxígeno, el óxido nítrico se oxida rápidamente formando derivados que son tóxicos para el epitelio bronquial y la membrana alveolocapilar. El dióxido de nitrógeno (NO₂) es la principal sustancia que se forma y puede provocar inflamación y daño en las vías aéreas. Existen también datos en animales que sugieren un aumento de la susceptibilidad a las infecciones de las vías aéreas en exposiciones a niveles bajos de NO₂. Durante el tratamiento con óxido nítrico, la concentración de NO₂ debe ser < 0,5 ppm en el intervalo de dosis de < 20 ppm de óxido nítrico. Si, en cualquier momento, la concentración de NO₂ supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de óxido nítrico.

Poblaciones especiales:

En los ensayos clínicos no se ha demostrado la eficacia del uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con hernia diafragmática congénita. El tratamiento con óxido nítrico inhalado puede agravar la insuficiencia cardíaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha. Esto se debe a la vasodilatación pulmonar no deseada causada por el óxido nítrico inhalado, que provoca un mayor aumento de la hiperperfusión pulmonar pudiendo dar lugar, por tanto, a una insuficiencia cardíaca anterógrada o retrógrada. Por tanto, antes de administrar óxido nítrico se recomienda realizar un cateterismo de la arteria pulmonar o un examen ecocardiográfico de la hemodinámica central. El óxido nítrico inhalado debe utilizarse con precaución en los pacientes con cardiopatía compleja, en los que es importante una presión alta de la arteria pulmonar para mantener la circulación. El óxido nítrico inhalado también debe ser utilizado con precaución en pacientes con la función ventricular izquierda afectada y una presión capilar pulmonar (PCWP) basal elevada ya que puede existir mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (p. ej., edema pulmonar).

Vía de administración: Endotraqueopulmonar.

Dosificación y grupo etario:

Hipertensión pulmonar persistente en neonatos (PPHN)

La administración del óxido nítrico se realizará bajo prescripción de un facultativo con experiencia en neonatología intensiva. La prescripción se limitará a aquellas unidades de neonatos que tengan la formación adecuada en el uso del sistema de administración del óxido nítrico. INOmax se administrará siguiendo estrictamente las normas prescritas por el neonatólogo.

INOmax se utilizará en neonatos ventilados cuya duración de la ventilación asistida se prevea >24 horas. INOmax se usará una vez se haya optimizado el soporte respiratorio. Esto incluye la optimización del volumen/presión corriente y la funcionalidad pulmonar (surfactante, ventilación de alta frecuencia y presión positiva espiratoria).

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca

La prescripción del óxido nítrico debe ser supervisada por un médico experto en anestesia cardiotorácica y en cuidados intensivos. La prescripción se limitará a las unidades cardiotorácicas que hayan recibido una formación adecuada en el uso de sistemas de suministro de óxido nítrico. Solo se administrará INOmax de acuerdo con la prescripción de un médico anestesista o de cuidados intensivos.

Posología

Hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (PPHN)

La dosis máxima recomendada de INOmax es 20 ppm y esta dosis no debe excederse. En los ensayos clínicos fundamentales, la dosis inicial fue de 20 ppm. En cuanto sea posible, y en las primeras 4-24 horas de terapia, la dosis debe ir reduciéndose a 5 ppm siempre que la oxigenación arterial sea adecuada a esta dosis más baja. La terapia con óxido nítrico inhalado debe mantenerse en 5 ppm hasta que se observe mejoría en la oxigenación del neonato de modo que FiO_2 sea $< 0,60$ (en aire inspirado).

El tratamiento se puede mantener hasta 96 horas o hasta que se haya resuelto la desaturación de oxígeno y el neonato esté listo para la retirada gradual del tratamiento con INOmax. La duración del tratamiento es variable, habitualmente inferior a 4 días. En caso de que el neonato no responda al óxido nítrico inhalado.

Retirada gradual

Se intentará retirar el tratamiento con INOmax una vez disminuya sustancialmente la ventilación asistida o después de 96 horas de tratamiento. Cuando se tome la decisión de interrumpir la terapia de óxido nítrico inhalado, la dosis deberá mantenerse a 1 ppm de 30 minutos a una hora. Si no hay cambios en la oxigenación durante la administración de INOmax a 1 ppm, la FiO_2 debe aumentarse un 10 %, debe interrumpirse la administración de INOmax y debe monitorizarse de cerca al neonato por si presentara signos de hipoxemia. Si la oxigenación cae más del 20 %, debe reanudarse la terapia con INOmax

con 5 ppm y se volverá a estudiar su interrupción al cabo de 12 a 24 horas. Cuando no se le pueda retirar el tratamiento con INOmax a los 4 días, el neonato será objeto de un estudio diagnóstico intensivo en busca de otras enfermedades.

Hipertensión pulmonar asociada con cirugía cardíaca

INOmax solo se usará después de haber sido optimizado el tratamiento conservador. En los ensayos clínicos INOmax se ha administrado junto con otras pautas de tratamiento convencionales en el entorno perioperatorio, incluidos medicamentos inotrópicos y vasoactivos. INOmax debe administrarse bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y la oxigenación.

Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm (partes por millón) de gas inhalado. La dosis puede aumentarse hasta 20 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducir esta dosis lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis.

Los datos clínicos que respaldan la dosis sugerida para el intervalo de edad de 12 a 17 años son limitados.

Adultos

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm (partes por millón) de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis inferior.

Los efectos del óxido nítrico inhalado son rápidos y a los 5-20 minutos ya se observa una reducción de la presión arterial pulmonar y una mejor oxigenación. En caso de respuesta insuficiente puede ajustarse la dosis después de 10 minutos como mínimo.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no se observan efectos fisiológicos beneficiosos tras un tratamiento de prueba de 30 minutos.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier momento del período perioperatorio para reducir la presión pulmonar. En los estudios clínicos el tratamiento a menudo se inició antes de la separación del bypass cardiopulmonar. El óxido nítrico inhalado se ha llegado a administrar hasta durante 7 días en el período perioperatorio aunque los períodos de tratamiento habituales son de 24-48 horas.

Retirada gradual

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con INOmax una vez los parámetros hemodinámicos, la ventilación asistida y el soporte inotrópico se hayan estabilizado. La retirada del óxido nítrico inhalado debe realizarse de forma gradual. La dosis debe

reducirse progresivamente hasta 1 ppm durante 30 minutos vigilando continuamente la presión sistémica y la central para después realizar la desconexión. La retirada gradual debe intentarse al menos cada 12 horas cuando el paciente esté estable con una dosis baja de INOmax.

Una reducción demasiado rápida del tratamiento con óxido nítrico inhalado conlleva el riesgo de un efecto rebote con el consecuente aumento de la presión arterial pulmonar y la posterior inestabilidad circulatoria.

Población pediátrica

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de INOmax en prematuros de menos de 34 semanas de gestación. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1 aunque no es posible hacer recomendaciones o establecer una posología.

Forma de administración

Para uso endotraqueopulmonar

El óxido nítrico se administra al paciente mediante ventilación asistida después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo de administración del óxido nítrico aprobado (con el símbolo CE). Antes de iniciar el tratamiento y durante la configuración compruebe que el aparato está ajustado a la concentración del gas de la bala de gas.

El sistema de administración debe proporcionar una concentración constante de INOmax inhalado, independientemente del equipo de ventilación utilizado. Con un ventilador de flujo continuo para neonatos, normalmente esto se puede lograr infundiendo un flujo bajo de INOmax en la rama de inspiración del circuito del ventilador. La ventilación con flujo intermitente del neonato puede provocar picos en la concentración de óxido nítrico. Para evitarlo, el sistema de administración de óxido nítrico en el sistema de ventilación de flujo intermitente deberá ser el adecuado.

La concentración de INOmax inspirado debe medirse continuamente en la rama de inspiración del circuito cerca del paciente. La concentración de dióxido de nitrógeno (NO₂) y de FiO₂ también debe medirse en el mismo lugar utilizando un equipo de monitorización calibrado y aprobado (con el símbolo CE). Para la seguridad del paciente, deben configurarse alarmas adecuadas para INOmax (± 2 ppm de la dosis prescrita), NO₂ (1 ppm) y FiO₂ ($\pm 0,05$). La presión de la bala de INOmax debe visualizarse para permitir la sustitución oportuna de la bala de gas sin pérdida inadvertida de la terapia y debe disponerse de balas de gas de reserva para un recambio en el momento apropiado. La terapia con INOmax debe estar disponible para ventilación manual como succión, transporte del paciente y reanimación.

En caso de fallo del sistema o de corte del suministro eléctrico, deberá disponerse de un suministro eléctrico por batería de emergencia y de un sistema de reserva para administración del óxido nítrico.

El suministro eléctrico del equipo de monitorización debe ser independiente de la función del dispositivo de administración.

El límite superior de exposición (exposición media) al óxido nítrico del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas (30 mg/m³) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para NO₂ es de 2-3 ppm (4-6 mg/m³).

Formación para la administración del producto

Los elementos clave que deben ser cubiertos en la formación del personal hospitalario son los siguientes.

Forma correcta de establecer la configuración y conexiones

- Las conexiones con la bala de gas y el equipo de ventilación asistida del paciente.**

Funcionamiento

- Verificar la lista de comprobación antes del uso (una serie de pasos a realizar inmediatamente antes de comenzar el tratamiento en cada paciente para garantizar que el sistema funciona correctamente y que se ha purgado el NO₂)**
- Configuración del dispositivo para administrar la concentración correcta de óxido nítrico**
- Configuración de los límites alto y bajo de la alarma en los monitores de NO, NO₂ y O₂**
- Uso del sistema de administración de reserva manual**
- Procedimientos correctos de cambio de la bala de gas y purgado del sistema**
- Alarmas de averías**
- Calibración del monitor de NO, NO₂ y O₂**
- Procedimientos mensuales de comprobación del sistema**

Vigilancia de la formación de metahemoglobina (MetHb)

Los neonatos y los lactantes presentan unos niveles disminuidos de actividad de la reductasa de la MetHb comparados con los adultos. El nivel de metahemoglobina debe medirse en el período de una hora desde el inicio de la terapia con INOmax utilizando un analizador que distinga correctamente la hemoglobina fetal de la metahemoglobina. Si es > 2,5 %, la dosis de INOmax debe disminuirse y se estudiará la administración de medicamentos reductores como el azul de metileno. Aunque es poco frecuente que el nivel de metahemoglobina aumente considerablemente si el primer nivel es bajo, es prudente repetir las mediciones de metahemoglobina cada uno o dos días. En los adultos sometidos a cirugía cardíaca debe medirse el nivel de metahemoglobina en el transcurso de una hora tras iniciar el tratamiento con INOmax. Si la fracción de metahemoglobina aumenta hasta un nivel que pueda comprometer el adecuado aporte de oxígeno, debe reducirse la dosis

de INOmax y considerar la administración de medicamentos reductores tales como el azul de metileno.

Vigilancia de la formación de dióxido de nitrógeno (NO₂)

Inmediatamente antes de su inicio en cada paciente, se deben aplicar los procedimientos apropiados para purgar el sistema de NO₂. La concentración de NO₂ debe mantenerse lo más baja posible y siempre < 0,5 ppm. Si el NO₂ es > 0,5 ppm, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO₂ y, si es posible, deben reducirse el INOmax y/o la FiO₂. Si se produce un cambio inesperado de la concentración de INOmax, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso y calibrarse de nuevo el analizador.

Sobredosis

La sobredosis con INOmax se manifiesta mediante elevaciones de metahemoglobina y NO₂. El NO₂ elevado puede causar una lesión pulmonar aguda. Las elevaciones de metahemoglobinemia reducen la capacidad de transportar oxígeno de la circulación. En estudios clínicos, los niveles de NO₂ > 3 ppm o los niveles de metahemoglobina > 7 % se trataron reduciendo la dosis de INOmax o bien interrumpiendo su administración.

La metahemoglobinemia que no desaparezca tras la reducción o interrupción de la terapia puede tratarse con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso o transfusión de sangre, en función de la situación clínica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N50

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 COMBOFUSIV 10MG/ML + 3MG/ML

Expediente : 20284756
Radicado : 20241178820
Fecha : 17/07/2024
Interesado : PHARMA BAVARIA INTERNACIONAL

Composición: Cada ml contiene 10 mg de paracetamol e ibuprofeno sódico dihidrato equivalente a 3 mg de ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Combofusiv está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo de dolor agudo a moderado, cuando la ruta de administración intravenosa es considerada clínicamente necesaria y/o cuando otras rutas de administración no son viables.

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 con fines de obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.
- Información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20241178820
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241178820

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241178820 se presenta solicitud de nueva asociación y nueva forma farmacéutica para acetaminofén 1 gr más ibuprofeno 300 mg en solución por 100 ml para infusión (Combofusiv® 10 mg/ml + 3 mg/ml), en la indicación “... *adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo de dolor agudo a moderado, cuando la ruta de administración intravenosa es considerada clínicamente necesaria y/o cuando otras rutas de administración no son viables*”.

Como soporte presenta resumen de calidad y resumen de características del producto emitido por autoridad sanitaria de referencia que en el apartado de ensayos clínicos contiene resumen de un estudio fase 3 que incluyó 256 pacientes en 4 brazos de tratamiento, para recibir acetaminofén más ibuprofeno, solo acetaminofén, solo ibuprofeno o placebo) no se especifica la dosis que recibieron.

La Sala recomienda solicitar al interesado justificar las concentraciones del medicamento, pues supera lo recomendado para las presentaciones unitarias de asociaciones que contengan acetaminofén, que no deben superar 325 mg, así mismo la Sala ha conceptualizado que la dosis máxima diaria de acetaminofén no debe superar, en general, los 3 g, dado que no se ha presentado evidencia que dosis superiores sean más eficaces. Así mismo, solicitar que presente informe completo del estudio clínico referido en el FIE (AFT-MXIV-07, Clinical Efficacy & Safety bunionectomy pain model) y cuya síntesis de resultados se encuentra en el resumen de características del producto.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 DENSIMET® 5000 UI CAPSULAS DURAS CON CENTRO LIQUIDO

Expediente : 20278666
Radicado : 20241111067
Fecha : 07/05/2024
Interesado : NOVAMED S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Vitamina D3 5000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológico de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Densimet® 5000 UI capsulas duras con centro líquido, principio activo vitamina D3, en las indicaciones: *“Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D”*.

La Sala recomienda aplazar la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.5.2 FARMA D® 30.000

Expediente : 20282820
Radicado : 20241158555
Fecha : 26/06/2024
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene vitamina D3 equivalente a 30.000 UI

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento FARMA D® 30000 UI cápsulas duras, principio activo vitamina D3, en las indicaciones: *“Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D”*.

La Sala recomienda aplazar la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 MANTIXA® 5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20197215
Radicado : 20211025345 / 20241100264
Fecha : 25/04/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de apixaban

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 20211025345 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 SEM numeral 3.1.7.17, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2022 SEM numeral 3.1.7.17, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto MANTIXA® 5 mg (Apixaban 5 mg) comprimidos recubiertos del fabricante MEGALABS S.A frente al producto innovador Eliquis® 5 mg comprimidos recubiertos del fabricante Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 VALGANCICLOVIR 50 mg/mL POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20212336
Radicado : 20211198905 / 20241200672 / 20241235029
Fecha : 08/08/2024
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / HETERO LABS LIMITED

Composición: Cada ml de solución oral reconstituida contiene 55.15 mg de valganciclovir clorhidrato equivalente a valganciclovir 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica allegada como respuesta Auto No. 2024008933 mediante alcance No. 20241235029.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo VALGANCICLOVIR, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada ml de solución oral reconstituida contiene 55.15 mg de valganciclovir clorhidrato equivalente a valganciclovir 50 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Polvo para reconstituir a solución oral

INDICACIONES:

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Transplante de órganos sólidos. Está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de los excipientes.
Está contraindicado durante la lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación

Debido a su carácter teratogénico, el polvo de Valganciclovir y la solución reconstituida deben manejarse con precaución. Debe evitarse su inhalación. Si el polvo o la solución contactan directamente con la piel, esta zona debe lavarse a fondo con agua y jabón. Si la solución entra en los ojos, los ojos deben lavarse de forma inmediata con agua abundante.

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción

Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, carcinógeno, y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por tanto, Valganciclovir debe considerarse como un teratógeno y carcinógeno para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Basado en estudios clínicos y no clínicos, además, es probable que Valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta, por lo menos 30 días después del tratamiento. Y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada.

Valganciclovir tiene el potencial de causar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo.

Mielosupresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, fallo de la médula ósea y anemia aplásica en pacientes tratados con Valganciclovir (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ μ l, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl.

Cuando se prolonga la profilaxis durante más de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia.

Valganciclovir debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Se debe vigilar con regularidad el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes pediátricos se debe

garantizar un aumento de la monitorización hematológica, como mínimo cada vez que el paciente acuda a consulta en el hospital donde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave.

Insuficiencia renal

El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina.

Uso con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valganciclovir no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Los pacientes tratados con Valganciclovir y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina), o(c) sustancias que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad.

El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes trasplantados es limitada.

Ácido benzoico y benzoatos (benzoato de sodio)

Este medicamento contiene 100 mg de benzoato de sodio en cada frasco de 12 g, lo que equivale a 1 mg / ml después de la reconstitución. La sal de benzoato puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en bebés recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Como consecuencia de la potencial toxicidad y teratogenicidad sobre la reproducción, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta por lo menos 30 días del tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con valganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corre el riesgo de quedarse embarazada.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de Valganciclovir en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción

farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios animales con ganciclovir.

Valganciclovir no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir

Fertilidad

Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal que recibieron Valganciclovir para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto de valganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides que fueron medidas después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible en aproximadamente seis meses después de la interrupción de Valganciclovir, ya que la densidad media de los espermatozoides y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados. En estudios con animales, ganciclovir alteró la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El uso de Valganciclovir y/o de ganciclovir se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, mareos y confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podrían alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Advertencia – se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobredosificación

Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir. 900 mg de valganciclovir por vía oral, dos veces al día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día. La exposición sistémica a ganciclovir después de la administración oral de 900 mg de valganciclovir solución oral es equivalente a la de 900 mg de valganciclovir comprimidos.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV:

La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir dos veces al día durante 21 días. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea.

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV:

Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir una vez al día. Se puede repetir el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

La duración del tratamiento de mantenimiento debe establecerse de manera individual.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Valganciclovir en el tratamiento de la retinitis por CMV no ha sido establecida en ensayos clínicos adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido

Pacientes adultos

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante.

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, distinto al de riñón, es de 900 mg una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contada desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis una vez al día recomendada de Valganciclovir está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (rClcr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClcrS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = $7 \times \text{ASC} \times \text{ClcrS}$ (ver, a continuación, la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del Clcr).

Si el Clcr calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73m², se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m²:

$$\text{ASC por fórmula de Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Aclaramiento creatinina por método de Schwartz (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

donde k = 0,45* para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de 2 a < 13 años y niñas de 2 a 16 años y 0,7 para niños de 13 a 16 años. Para los pacientes mayores de 16 años, consúltese la pauta posológica de los adultos.

Los valores de k que se presentan se basan en el método de Jaffe para medir la creatinina sérica, y posiblemente sea necesario corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

* En subpoblaciones apropiadas, puede también ser necesario reducir el valor de k (p.ej. en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada ($7 \times \text{ASC} \times \text{CcrS}$) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 200 días post-trasplante.

En los pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea de riñón, la dosis en mg una vez al día recomendada ($7 \times \text{ASC} \times \text{ClcrS}$) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. El dispensador oral está graduado en ml. Una dosis de 50 mg equivale a 1 ml:

Dosis de valganciclovir	Valganciclovir polvo para solución oral para ser administrado
-------------------------	---

50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Si la dosis calculada excede de 900 mg (2 x 9 ml), se administrará una dosis máxima de 900 mg (2 x 9 ml). La solución oral es la formulación preferible, dado que permite administrar la dosis calculada conforme a la fórmula anterior; no obstante, pueden usarse los comprimidos recubiertos de Valganciclovir si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda monitorizar la concentración de creatinina sérica regularmente, y considerar los cambios de la altura y el peso, y adaptar la dosis convenientemente durante el periodo de profilaxis.

Instrucciones posológicas especiales

Población pediátrica:

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con el área de superficie corporal.

Pacientes de edad avanzada:

Se desconoce la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Ya que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valganciclovir se debe ser administrado a pacientes de edad avanzada prestando teniendo especial atención consideración con su estado renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina se deben vigilar cuidadosamente. Hay que ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla.

El aclaramiento estimado de creatinina (ml/min) se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromoles/l]})}$$

$$\text{Para las mujeres} = 0,85 \times \text{valor de los varones}$$

<u>Clcr (ml/min)</u>	<u>Dosis de inducción de valganciclovir</u>	<u>Dosis de mantenimiento/Dosis de prevención de valganciclovir</u>
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40 – 59	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25 – 39	450 mg una vez al día	225 mg una vez al día
10 – 24	225 mg una vez al día	125 mg una vez al día
<10	200 mg tres veces a la semana tras diálisis	100 mg tres veces a la semana tras diálisis

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Es necesario ajustar la dosis para pacientes en hemodiálisis (Clcr < 10 ml/min) y en la tabla de arriba se da una recomendación de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La seguridad y eficacia de Valganciclovir no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves:

Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con Valganciclovir, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación.

INTERACCIONES:

Interacciones farmacológicas con valganciclovir

No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con Valganciclovir. Debido a que valganciclovir se metaboliza a ganciclovir de manera amplia y rápida, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas que se asocian con el ganciclovir.

Interacciones farmacológicas con ganciclovir

Interacciones farmacocinéticas

Probenecid

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento renal del ganciclovir (20%), aumentando la exposición

a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40%). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Por lo tanto, hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir IV. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un incremento del AUC de didanosina que varía entre 38 y 67 %, lo que confirma la interacción farmacocinética cuando se administran de forma concomitante ambos fármacos. No se ha observado ninguna modificación significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes. Ej. Pancreatitis.

Otros antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en la farmacocinética del ganciclovir. Como consecuencia, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

Interacciones farmacodinámicas

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica por la administración concomitante de ambos fármacos. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas.

Otras potenciales interacciones farmacológicas

La toxicidad puede verse aumentada cuando se administra conjuntamente ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos conocidos por ser mielosupresores o estar asociados a insuficiencia renal. Esto incluye nucleósidos (ej. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (ej. tenofovir, adefovir), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiifeciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). El uso concomitante de valganciclovir con todos estos fármacos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales.

REACCIONES ADVERSAS:

a. Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Los efectos adversos conocidos asociados a la utilización de ganciclovir puede esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos de valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por tanto, las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir están incluidas en la tabla de reacciones adversas al medicamento que se muestra a continuación.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Las frecuencias recogidas en la tabla de reacciones se obtienen de un grupo de pacientes (n=1704) que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones anafilácticas, agranulocitosis y granulocitopenia, en las que la frecuencia se obtiene de la experiencia durante la comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y transplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado únicamente en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones. Valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC $< 500/\mu\text{l}$) y reacciones de la piel. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

b. Lista tabulada de las reacciones adversas al medicamento

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Infecciones e infestaciones:	
Infecciones por candida incluida la candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del tracto respiratorio superior	

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Sepsis	Frecuente
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Rara
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico:	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacciones anafilácticas*	Rara
Trastornos metabólicos y de la nutrición:	
Disminución del apetito	Muy Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Frecuente

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Temblor	Poco Frecuente
Trastornos oculares:	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina**	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Edema macular	
<i>Trastornos del oído y del laberinto:</i>	
Dolor de oídos	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
<i>Trastornos cardíacos:</i>	
Arritmias	Poco frecuente
<i>Trastornos vasculares:</i>	
Hipotensión	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuente
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares:	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuente
Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios:	
Disfunción renal	Frecuente

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Categoría según frecuencia
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Dolor	Frecuente
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

* La frecuencia de las reacciones adversas deriva de la experiencia durante la comercialización

** El desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con VIH tratados para la retinitis por CMV

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En función del número de neutrófilo antes del tratamiento, el riesgo de neutropenia no es predecible. La neutropenia normalmente se produce durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular normalmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de interrumpir el tratamiento o tras reducción de la dosis.

Trombocitopenia

El riesgo de desarrollar trombocitopenia se está incrementado en los pacientes con bajo recuento basal de plaquetas ($<100.000/\text{ml}$). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica por tratamiento con inmunosupresores, tienen mayor riesgo de desarrollar

38

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

trombocitopenia que los pacientes con SIDA. La trombocitopenia grave puede ir asociada a sangrado potencialmente amenazante para la vida.

Influencia de la duración del tratamiento o indicaciones en reacciones adversas

Se observa más frecuentemente la neutropenia grave ($ANC < 500/\mu l$) en pacientes con retinitis por CMV (14 %) tratados sometidos a tratamiento con valganciclovir o ganciclovir intravenoso u oral que en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. La incidencia de neutropenia grave en pacientes que reciben valganciclovir o ganciclovir oral hasta 100 días post-trasplante, fue de 5 % y 3 % respectivamente, mientras que en aquellos que reciben valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante, fue de un 10 %.

Existe un mayor incremento de la creatinina sérica en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral hasta el día 100 o 200 post-trasplante, que en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la disfunción renal es una característica común en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

El perfil general de seguridad de Valganciclovir no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes receptores de trasplante renal de alto riesgo. Se notificó leucopenia con una incidencia ligeramente superior en el brazo de 200 días de tratamiento, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos brazos.

c. Población pediátrica

Valganciclovir se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos (de 3 semanas a 16 años de edad) receptores de un trasplante de órgano sólido con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV y en 133 neonatos (de 2 a 31 días de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática; la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los tratamientos en ensayos clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. Se notificó neutropenia con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios con pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de órgano sólido cuando se comparó con adultos, si bien no existió ninguna correlación entre la neutropenia y acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu l$) fue mayor en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 comparado con los pacientes pediátricos tratados hasta el

día 100 y si se compara con pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200.

Aunque se dispone de datos limitados en neonatos o lactantes con infección congénita por CMV sintomática tratados con Valganciclovir, la seguridad parece estar en consonancia con el conocido perfil de seguridad del valganciclovir/ganciclovir.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

4.1.3.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DOR-2®

Expediente : 20127927

Radicado : 20211279398 / 20231016191

Fecha : 26/01/2023

Interesado : SAGPHARMA LTDA / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg; tramadol clorhidrato 37,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico para el dolor moderado a severo agudo o crónico.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028054 del 11 de agosto de 2022 al producto DOR-2® registrado a favor del titular SAGPHARMA LTDA, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279398 / 20231016191 se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028054 del 11 de agosto de 2022, con base en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19; en el mencionado llamado a revisión de oficio se recomendó evaluar la pertinencia en el mercado de asociaciones de analgésico no opioide con opioides incluidos en la lista I de la JIFE, la respuesta se da por parte del titular de medicamento que contiene acetaminofén 325 mg más tramadol

40

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clorhidrato 37.5 mg, tableta recubierta (DOR-2®), en la respuesta el titular informa que el medicamento de la referencia no contiene opioide incluido en la lista I de JIFE y por tanto, no le aplica el llamado.

La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución 2022028054 del 11 de agosto de 2022 para el medicamento de la referencia; asimismo, se permite informar al interesado que mediante Acta No. 12 de 2024 SEM 3.3.9., (Ver aclaración del Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1) se recomendó unificar las indicaciones para los medicamentos que contengan opioides así:

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

3.3.2 O.K.A.P.®

Expediente : 19970577
Radicado : 20211279267 / 20231028488
Fecha : 10/02/2023
Interesado : PROCAPS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada cápsula blanda contiene acetaminofén 325 mg; tramadol clorhidrato 37.5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Analgésico.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028052 del 11 de agosto de 2022 al producto O.K.A.P.® registrado a favor del titular PROCAPS S.A., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279267 / 20231028488 se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028052 del 11 de agosto de 2022, con base en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19; en el mencionado llamado a

revisión de oficio se recomendó evaluar la pertinencia en el mercado de asociaciones de analgésico no opioide con opioides incluidos en la lista I de la JIFE, la respuesta se da por parte del titular de medicamento que contiene acetaminofén 325 mg más tramadol clorhidrato 37.5 mg, cápsula blanda (O.K.A.P.®), en la respuesta el titular informa que el medicamento de la referencia no contiene opioide incluido en la lista I de JIFE y por tanto, no le aplica el llamado.

La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución 2022028052 del 11 de agosto de 2022 para el medicamento de la referencia; asimismo, se permite informar al interesado que mediante Acta 12 de 2024 SEM 3.3.9., (Ver aclaración del Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1) se recomendó unificar las indicaciones para los medicamentos que contengan opioides así:

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

3.3.3 WINADEINE F®- TABLETAS

Expediente : 51522
Radicado : 20211279538 / 20231023765
Fecha : 06/02/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg; fosfato de codeína 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028176 del 12 de agosto de 2022 al producto WINADEINE F®-TABLETAS registrado a favor del titular SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279538 / 20231023765 se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028176 del 12 de agosto de 2022, con base en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19; en el mencionado llamado a revisión de oficio se recomendó evaluar la pertinencia en el mercado de asociaciones de analgésico no opioide con opioides incluidos en la lista I de la JIFE, la respuesta se da por parte del titular de medicamento que contiene acetaminofén 325 mg más fosfato de codeína 30 mg, tabletas (WINADEINE F®-), en la respuesta el titular informa que el medicamento de la referencia no contiene opioide incluido en la lista I de JIFE y por tanto, no le aplica el llamado.

La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución 2022028176 del 12 de agosto de 2022 para el medicamento de la referencia; asimismo, se permite informar al interesado que mediante Acta No. 12 de 2024 SEM 3.3.9., (Ver aclaración del Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1) se recomendó unificar las indicaciones para los medicamentos que contengan opioides así:

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

3.3.4 WINADEINE® TABLETAS

Expediente : 27363
Radicado : 20211279515 / 20231024095
Fecha : 06/02/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg; codeína fosfato 8 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No.

43

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2022028175 del 12 de agosto de 2022 al producto WINADEINE® TABLETAS registrado a favor del titular SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279515 / 20231024095 se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028175 del 12 de agosto de 2022, con base en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19; en el mencionado llamado a revisión de oficio se recomendó evaluar la pertinencia en el mercado de asociaciones de analgésico no opioide con opioides incluidos en la lista I de la JIFE, la respuesta se da por parte del titular de medicamento que contiene acetaminofén 325 mg más fosfato de codeína 8 mg, tabletas (WINADEINE®), en la respuesta el titular informa que el medicamento de la referencia no contiene opioide incluido en la lista I de JIFE y por tanto, no le aplica el llamado.

La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución 2022028175 del 12 de agosto de 2022 para el medicamento de la referencia; asimismo, se permite informar al interesado que mediante Acta 12 de 2024 SEM 3.3.9., (Ver aclaración del Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1) se recomendó unificar las indicaciones para los medicamentos que contengan opioides así:

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

3.3.5 DIFAST® F TABLETAS

Expediente : 19908637
 Radicado : 20211279218 / 20231031578
 Fecha : 14/02/2023
 Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta recubierta contiene ibuprofeno 200 mg; codeína fosfato hemihidrato equivalente a codeína base 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028047 del 11 de agosto de 2022 al producto DIFAST® F TABLETAS registrado a favor del titular LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279218 / 20231031578 se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028047 del 11 de agosto de 2022, con base en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19; en el mencionado llamado a revisión de oficio se recomendó evaluar la pertinencia en el mercado de asociaciones de analgésico no opioide con opioides incluidos en la lista I de la JIFE, la respuesta se da por parte del titular de medicamento que contiene ibuprofeno 200 mg más codeína fosfato hemihidrato equivalente a codeína base 30 mg, tableta recubierta (DIFAST® F), en la respuesta el titular informa que el medicamento de la referencia no contiene opioide incluido en la lista I de JIFE y por tanto, no le aplica el llamado.

La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución 2022028047 del 11 de agosto de 2022 para el medicamento de la referencia; asimismo, se permite informar al interesado que mediante Acta 12 de 2024 SEM 3.3.9., (Ver aclaración del Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1) se recomendó unificar las indicaciones para los medicamentos que contengan opioides así:

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

3.3.6 NODOLPLUS®

Expediente : 20125451
Radicado : 20211279439 / 20231062247 / 20241237016
Fecha : 13/09/2024
Interesado : SALUS PHARMA LABS S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg; hidrocodona bitartrato equivalente a hidrocodona 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028174 del 12 de agosto de 2022 al producto NODOLPLUS® registrado a favor del titular SALUSPHARMA LABS S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028174 del 12 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más acetaminofén tableta recubierta 5/325 mg (NODOLPLUS®).

El interesado manifiesta que “no existe una relación, ni deber legal, que indique que nuestro producto deba ser llamado a Revisión de Oficio, no hay similitud de principios activos que conlleve a llamar a revisión de oficio al producto de nuestra titularidad”. La Sala le aclara al interesado que de acuerdo con el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2 el llamado a revisión de oficio aplica para todos “los productos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos no opioides con analgésicos opioides que estén incluidos en la lista I de la JIFE con miras a examinar la pertinencia en el mercado”, y el medicamento Nodolplus® (Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona 5 mg) cumple con esta condición.

Aunque el interesado no da respuesta al llamado a revisión de oficio, la Sala aclara que teniendo en consideración el contexto colombiano emitió concepto en el Acta No. 12 de 2024 SEM, en el siguiente sentido:

“La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de

los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- ***Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.***
- ***Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.***
- ***Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo”.***

La Sala informa al interesado la aclaración del concepto sobre las indicaciones de los medicamentos que contengan opioides en el (Ver Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.7.1)

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia y le recuerda al interesado que debe acogerse a las indicaciones aprobadas.

3.3.7 CALCITRAL® 400

Expediente : 20172635
Radicado : 20191224532 / 20201021545 / 20241140632
Fecha : 05/02/2020

Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada 8 g de granulado contiene 1.902 g de citrato tricálcico tetrahidratado equivalente a calcio elemental 400,00000 mg

Forma farmacéutica: Gránulos convencionales

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al Auto No. 2024002883 del 28 de febrero de 2024, donde el interesado expone los argumentos y la reivindicación como medicamento del producto CALCITRAL® 400 (aclarando que se solicitó cambio de marca a OSTEOCAL® 400), dando respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.3.5 y que es de nuestro interés para continuar con el proceso de obtención del registro sanitario con visita en planta para el producto en asunto como un medicamento.

Se solicita la aprobación de la información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosis, modo de empleo y condición de venta, conforme el soporte bibliográfico aportado por el peticionario, o por lo contrario se ratifique que el producto corresponde a un Suplemento Dietario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20191224532 / 20201021545 / 20241140632, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta a Auto No. 2024002883 del 28 de febrero de 2024 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.3.5., para el medicamento que contiene citrato tricálcico tetrahidratado equivalente a calcio elemental 400 mg (CALCITRAL® 400 con solicitud de cambio de marca a OSTEOCAL® 400) en el mencionado Auto la Sala recomendó “...no considerar el producto CALCITRAL 400 como medicamento debido a su composición y concentración, por tanto, no debe reivindicar indicación terapéutica y sugiere que el trámite se traslade a la Sala que le corresponda la evaluación de suplementos dietarios”. El interesado argumenta que existen productos similares con la misma indicación solicitada “Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de calcio”.

La Sala se permite aclarar que el literal 7 del artículo 1 del Decreto 3863 del 2008 que modificó el artículo 3 del Decreto 3249 del 2006 señala que: “No se aceptarán como suplementos dietarios aquellos productos que contengan como ingredientes activos únicos, los establecidos en las normas farmacológicas como suplementos vitamínicos”, por tanto, el producto de la referencia debe ser clasificado como un medicamento. Asimismo, la Sala unifica la información farmacológica para los medicamentos que aportan calcio elemental por vía oral como único principio activo así:

La presente información farmacológica aplica para el principio activo CITRATO TRICALCICO TETRAHIDRATADO EQUIVALENTE A CALCIO ELEMENTAL 400,00000 en la siguientes composición y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN: Cada 8 g de granulado contiene 1.902 g de citrato tricálcico tetrahidratado equivalente a calcio elemental 400,00000 mg.

FORMA FARMACEUTICA: Granulado para reconstituir a solución oral

INDICACIONES:

Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de calcio.

CONTRAINDICACIONES:

Condiciones clínicas acompañadas de hipercalcemia, hipercalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis renal y enfermedad cardíaca, evitando el uso concomitante con digitálicos. Las sales de calcio disminuyen la absorción de tetraciclinas. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la absorción renal de calcio y por lo tanto llevar a hipercalcemia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

DOSIFICACION:

Los requerimientos promedio de calcio elemental son de 1000 a 1200 mg por día. Se recomienda administrar “OSTEOCAL” uno a tres sobres al día disueltos en agua o jugo.

REACCIONES ADVERSAS:

El citrato de calcio es bien tolerado, no obstante, eventualmente puede presentarse intolerancia gastrointestinal y / o estreñimiento. Con otras medicaciones que aportan carbonato de calcio suele producirse un excesivo meteorismo. Este efecto colateral es mucho menos frecuente y relevante con citrato de calcio que carece de carbonato de calcio en la formula. Con las formulaciones orales de aporte de calcio, a las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. Sin embargo, el tratamiento prolongado con suplementos cálcicos en dosis mayores a 2000 a 2500 mg diarios de calcio elemental puede favorecer la aparición de síndromes hipercalcémicos o litiasis renal.

Los síntomas tempranos de hipercalcemia son constipación marcada o diarrea, sequedad de boca, cefalea, sed, poliaquiuria, poliuria, irritabilidad, pérdida del apetito, gusto metálico, estado depresivo, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos. (más frecuentes en niños y adolescentes).

Los síntomas tardíos de hipercalcemia son dolor óseo, orina turbia, hipertensión arterial, hipersensibilidad ocular o cutánea a la luz (especialmente en pacientes en hemodiálisis), confusión, somnolencia, psicosis, prurito generalizado, arritmias cardíacas, bradicardia o taquicardia, náuseas, vómitos, poliuria, poliaquiuria, pancreatitis, pérdida de peso. En la hipercalcemia severa se puede observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma.

INTERACCIONES:

El alcohol, la cafeína, el tabaco y las dietas altas en fibratos pueden reducir la absorción del calcio. El citrato de calcio puede incrementar la absorción de aluminio contenido en algunos antiácidos.

En pacientes con insuficiencia renal crónica o susceptibles que reciben preparaciones que contengan magnesio, la administración concomitante con sales de calcio puede incrementar las concentraciones séricas de magnesio y conducir a una hipercalcemia o hipermagnesemia.

Cuando se utilizan fármacos inhibidores de la resorción ósea, como estrógenos, bifosfonatos o calcitonina debe asegurarse una adecuada ingesta de calcio.

La administración simultánea con bifosfonatos, fluoruro de sodio, fenitoína o tetraciclinas puede dar origen a complejos que dificulten la absorción intestinal tanto de los medicamentos como del calcio. Las sales de calcio administradas por vía oral pueden interferir por variados mecanismos sobre la acción hipercalcémica de la celulosa fosfato sódica o incrementar las concentraciones séricas de magnesio principalmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal que reciben preparaciones de este mineral. Las concentraciones séricas de calcio por encima de los valores normales pueden reducir la respuesta al verapamilo y probablemente a otros medicamentos bloqueantes de los canales de calcio. En pacientes con signos de intoxicación digitalica que reciben sales de calcio es conveniente controlar la calcemia y el electrocardiograma, la ingesta excesiva y por tiempo prolongado de leche y derivados lácteos y/o bicarbonato de sodio en combinación con suplementos cálcicos puede producir el síndrome lácteo alcalino.

Los fosfatos de potasio y sodio administrados conjuntamente con suplementos de calcio pueden favorecer su depósito en tejidos blandos, cuando los niveles séricos de calcio iónico son elevados. Los diuréticos tiazídicos en asociación con dosis altas de calcio pueden aumentar la calcemia. En tratamientos prolongados debe controlarse calcemia y calciuria.

Dosis de Vitamina A mayores a 25000 U I diaria pueden estimular la pérdida ósea del calcio y contrarrestar los efectos del citrato de calcio.

Para evitar las posibles interacciones se recomienda ingerir citrato de calcio después de 1 o 2 horas después de la administración de otros medicamentos, al igual que otros alimentos que contengan fibras o fibratos.

CONDICION DE VENTA: Libre

Dado que las concentraciones por dosis son equivalentes al 30 % de los requerimientos diarios se podría seguir considerando suplemento y sostener la venta libre. Sin embargo, la información de respaldo está enfocada principalmente en el tratamiento de la osteoporosis.

Por otra parte, la sala se permite aclarar que la información farmacológica debe ser allegada con el nombre del producto que se está estudiando y no con el nombre de otro producto que ya tenía registro sanitario previamente.

3.3.8 BISMUCAR® TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20248335
Radicado : 20221285629 / 20241110002
Fecha : 06/05/2024
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre condición de venta y posología para el producto BISMUCAR® TABLETAS MASTICABLES, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto de actas en negrilla sobre condición de venta y posología, para este principio activo en la forma farmacéutica, concentración y vía de administración.

CONCEPTO: Una vez revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la condición de venta y posología para el producto de la referencia son como se menciona a continuación:

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda ratificar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.11.1: *"Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las sales de bismuto no deben estar en el listado de medicamentos de venta libre teniendo en cuenta la necesidad de supervisión médica para su diagnóstico y seguimiento de tratamiento, especialmente por su utilidad en la erradicación del Helicobacter pylori y la úlcera péptica".*

En consecuencia, la condición de venta para el producto de la referencia es: Venta con fórmula médica. Este concepto aplica para todos los medicamentos con principio activo SUBSALICILATO DE BISMUTO.

Dosificación y grupo etario:

Antidiarreico:

Dosis para Adultos y niños mayores de 12 años

Antidiarreico: Masticar 1 tabletas cada 4/6 horas/día, hasta desaparición de los síntomas, sin exceder 16 tabletas (4,2g) en 24 horas. Usar por menos de dos días seguidos.

Prevención de diarrea del viajero: Masticar 2 tabletas cada 6 horas 1 día antes y hasta 2 días después del viaje, sin exceder 16 tabletas (4,2g) en 24 horas. Usar por menos de 3 semanas continuamente.

Antiulceroso: Masticar 1 tableta cada 6 horas, 30 minutos antes de cada comida y 2 horas después de la última comida. Usar por menos de 4 a 8 semanas como monoterapia y por 2 semanas en politerapia (triple o cuádruple) para erradicación de *Helicobacter pylori*.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 VITAMINA C INYECTABLE

Expediente : 20013865

Radicado : 20211150214

Fecha : 30/07/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / MAGNOFARMA S.A.S.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración con respecto a la presentación por 100ml, del producto Vitamina C Inyectable, por cuanto, el interesado manifiesta su inconformidad ya que tiene la presentación de 100ml en llamado a revisión de oficio de conformidad con el Acta No. 02 de 2015 SEMPB numeral 3.8.2, relacionada con el uso y que no tiene ventaja terapéutica sobre los productos disponibles en el mercado; manifestando que por derecho a la igual de condiciones entre productos de la misma concentración y presentación comercial, ya que existe en el mercado otro producto con la misma presentación comercial sin problemas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado manifiesta su inconformidad ya que tiene la presentación de 100 ml en llamado a revisión de oficio de conformidad con el Acta No. 02 de 2015 SEMPB numeral 3.8.2, relacionada con el uso y que no tiene ventaja terapéutica sobre los productos disponibles en el mercado; manifestando que por derecho a la igual de condiciones entre productos de la misma concentración y presentación comercial, ya que existe en el mercado otro producto con la misma presentación comercial sin problemas.

La Sala aclara al interesado que la indicación aprobada para el producto de la referencia es: *“Para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada”*; dada la baja frecuencia de escorbuto y la recomendación de administrar ácido ascórbico por vía intravenosa solo en pacientes que no toleren la vía oral una vez al día por pocos días, no se considera necesaria ni adecuada la presentación en multidosis, es decir, que contenga más de 1 gramo (g) de ácido ascórbico; la Sala considera que la disponibilidad de preparados que contengan más de 1 g de ácido ascórbico por unidad de dosificación se presta para uso inadecuado en indicaciones en las que no se ha demostrado eficacia.

Por lo tanto, no se justifican presentaciones comerciales de soluciones inyectables de 100 mg/ml de ácido ascórbico de gran volumen (mayores de 10 ml). La Sala considera que, por tratarse de un producto para la salud humana, las presentaciones comerciales deben ser las necesarias y adecuadas para las indicaciones aprobadas, aspecto que no cumple el producto de la referencia (ácido ascórbico 100 mg/ml, frasco vial x 20 mL, 50 mL y 100 mL). La Sala ratifica que no se justifican, ni son convenientes presentaciones comerciales de ácido ascórbico mayores a 1g por unidad de dosificación. La Sala informa a los interesados que este concepto aplica para todos los medicamentos que contengan como único principio activo ácido ascórbico.

3.4.2 CAFEÍNA CITRATO SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20212633
 Radicado : 20231021430
 Fecha : 29/05/2024
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración frente a la forma farmacéutica del producto CITAFÉ® 20 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2011 SEMPB numeral 3.1.2.3; en lo referente a que se indica que la forma farmacéutica es "Solución inyectable/ Solución oral estéril", si la 2 formas farmacéuticas son las correctas o únicamente el producto debe suministrarse como Solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2011 SEMPB numeral 3.1.2.3, en el sentido de indicar que, la forma farmacéutica aprobada para cafeína citrato 20 mg/mL para la indicación *“Tratamiento de la apnea primaria de los neonatos pretérmino. (Edad gestacional entre 28 y < 33 semanas)”* es solución inyectable.

Siendo las 16:00 del día 25 de febrero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTROYA ESCOBAR
Directora Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual