



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 15
SESIÓN EXTRAORDINARIA
31 DE MAYO DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.8 Protocolos de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Lucia Ayala Rodriguez

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. LEVOSIMENDAN INYECTABLE 12.5 MG/VIAL

Expediente : 20105188
Radicado : 20191042611 / 20191059593
Fecha : 08/03/2019
Interesado : FCV Pharma S.A.S

Composición: Cada vial contiene 12.5 mg de Levosimendan

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento a corto plazo de falla cardiaca crónica severa agudamente descompensada. Falla cardiaca aguda. Falla cardiaca aguda postquirúrgica. Falla cardiaca aguda post infarto agudo del miocardio pre-acondicionamiento quirúrgico cardiaco debe ser utilizado como coadyuvante en situaciones donde la terapia

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



convencional es insuficiente y se hace necesaria una terapia inotrópica de apoyo.
Acta 36/2012 numeral 3.3.14

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a levosimendan o a cualquiera de sus excipientes. Hipotensión grave y taquicardia. Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) e insuficiencia hepática grave. Historia de torsades de pointes. No deberá administrarse en pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Un efecto hemodinámico inicial del levosimendán puede ser una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, por lo tanto, el levosimendan se debe utilizar con precaución en pacientes con una presión sistólica basal baja o presión sanguínea diastólica o aquellos en riesgo de un episodio de hipotensión. El levosimendan inyectable debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La función hepática alterada puede conducir a una exposición prolongada a los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado. Sólo podrá emplearse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica los posibles riesgos para el feto. La infusión de levosimendan debe utilizarse con precaución auricular y taquicardia con respuesta ventricular rápida o aquellas que experimenten arritmias potencialmente peligrosas para la vida con la administración repetida del levosimendan inyectable. El levosimendan inyectable no se debe administrar en niños, ya que hay muy poca experiencia de uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las mujeres tratadas no deberán amamantar dentro de los 14 días siguientes a la infusión. Existe una experiencia limitada sobre el uso del levosimendan inyectable en pacientes con insuficiencia cardiaca después de una cirugía, y en pacientes con insuficiencia cardiaca severa en espera de un trasplante de corazón. Deberá emplearse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o renal.
Acta 68 de 2012 numeral 3.3.4

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes que experimentan los pacientes son la taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y dolor de cabeza

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

De acuerdo con la práctica médica actual, el Levosimendan debe utilizarse con precaución cuando se usa con otros medicamentos vasoactivos intravenosos debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión. No han sido observadas las interacciones farmacocinéticas en un análisis de la población de pacientes que reciben Digoxina y la infusión de Levosimendan. La infusión de Levosimendan se puede utilizar en pacientes que reciben agentes beta-bloqueadores sin pérdida de eficacia. La co-administración de mononitrato de isosobide y Levosimendan en voluntarios sanos dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de carga de 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de infusión durante 10 minutos seguido de una infusión continua de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Grupo etario:

Juventud, mayor a 18 años.

Adulthood

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado número 20191042611

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, así:

Composición: Cada vial contiene 12.5 mg de Levosimendan

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento a corto plazo de falla cardíaca crónica severa agudamente descompensada. Falla cardíaca aguda. Falla cardíaca aguda postquirúrgica. Falla cardíaca aguda post infarto agudo del miocardio pre-acondicionamiento quirúrgico cardíaco debe ser utilizado como coadyuvante en situaciones donde la terapia convencional es insuficiente y se hace necesaria una terapia inotrópica de apoyo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a levosimendan o a cualquiera de sus excipientes. Hipotensión grave y taquicardia. Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) e insuficiencia hepática grave. Historia de torsades de pointes. No deberá administrarse en pacientes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Un efecto hemodinámico inicial del levosimendán puede ser una disminución de la presión arterial sistólica y distólica, por lo tanto, el levosimendan se debe utilizar con precaución en pacientes con una presión sistólica basal baja o presión sanguínea diástolica o aquellos en riesgo de un episodio de hipotensión. El levosimendan inyectable debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La función hepática alterada puede conducir a una exposición prolongada a los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado. Sólo podrá emplearse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica los posibles riesgos para el feto. La infusión de levosimendan debe utilizarse con precaución auricular y taquicardia con respuesta ventricular rápida o aquellas que experimenten arritmias potencialmente peligrosas para la vida con la administración repetida del levosimendan inyectable. El levosimendan inyectable no se debe administrar en niños, ya que hay muy poca experiencia de uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las mujeres tratadas no deberán amamantar dentro de los 14 días siguientes a la

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión. Existe una experiencia limitada sobre el uso del levosimendan inyectable en pacientes con insuficiencia cardiaca después de una cirugía, y en pacientes con insuficiencia cardiaca severa en espera de un trasplante de corazón. Deberá emplearse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o renal. Acta 68 de 2012 numeral 3.3.4

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes que experimentan los pacientes son la taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y dolor de cabeza

Interacciones:

De acuerdo con la práctica médica actual, el Levosimendan debe utilizarse con precaución cuando se usa con otros medicamentos vasoactivos intravenosos debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión. No han sido observadas las interacciones farmacocinéticas en un análisis de la población de pacientes que reciben Digoxina y la infusión de Levosimendan. La infusión de Levosimendan se puede utilizar en pacientes que reciben agentes beta-bloqueadores sin pérdida de eficacia. La co-administración de mononitrato de isosobide y Levosimendan en voluntarios sanos dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de carga de 6-12 µg/kg de infusión durante 10 minutos seguido de una infusión continua de 0,1 µg/kg/min.

Grupo etario:

Juventud, mayor a 18 años.

Adulthood

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto allegado mediante radicado número 20191042611

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 7.4.0.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.8 PROTOCOLOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. DICLOFENACO DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 MG CÁPSULAS

Expediente : 55156
Radicado : 20191048250
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150mg de Diclofenaco Sódico.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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

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

- **Por ser de liberación prolongada la forma farmacéutica del producto test, debe dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.1.4 de la resolución 1124 de 2016, que para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.**
- **El estudio debe ser realizado frente al producto Voltaren 100mg liberación prolongada. Por cuanto no es correcta la justificación de**

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluar la biodisponibilidad versus la liberación inmediata del innovador de 50mg (folio 219), cuando existe un producto de referencia.

- **Cual polimorfo de diclofenaco es el utilizado en la formulación, debe incluir la prueba de solubilidad.**
- **Allegar la formula cuali-cuantitativa con la función de cada ingrediente en la fórmula, tenga en cuenta que el producto de test deber ser idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
- **Allegar el protocolo firmado y fechado, tenga en cuenta que un estudio de Bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo según un protocolo acordado y firmado por el investigador y el patrocinador y fechado (resolución 1124 de 2016 numeral 6.1.4).**
- **Allegar en el protocolo que el comité de ética es quien determina que reconocimiento económico será el establecido a darle a cada participante en el estudio.**
- **Allegar evidencia que la clínica CES está aprobada para la realización exclusiva de la fase clínica para Bioequivalencia por una agencia de referencia. Tenga en cuenta que el INVIMA otorgó certificación en Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el desarrollo en la etapa clínica/estadística para la asociación clínica CES/ Universidad de Antioquia y CES/CECIF. Por cuanto en la base de datos de las Instituciones certificadas en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia por el Invima no están aprobadas para desarrollar la parte clínica y estadística en asocio CES/Delivery.**
- **Aclarar cuál es el coeficiente de varianza (con el soporte de la fuente bibliográfica), que utiliza para el cálculo del tamaño de la muestra.**
- **Allegar los criterios de aceptación del estudio de bioequivalencia, justificados en el protocolo (numeral 7.7 de la resolución 1124 de 2016),**

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



allegar evidencia que el programa Minitab fue el auditado por la agencia de Chile y que trae la sección de análisis estadístico para bioequivalencia (validado) o si es un “Macro” este también debe estar validado.

- **Allegar detallado los procedimientos estadísticos (numeral 7.6 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar los parámetros que determinará en la validación de la metodología analítica.**
- **Aclarar las inconsistencias presentadas entre el objetivo del protocolo y el numeral 16 del mismo “Análisis estadístico” (folio 230) por cuanto en este no establece la determinación de bioequivalencia, la forma farmacéutica de conformidad con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 le hace exigible la presentación de estudio de bioequivalencia.**
- **Allegar las características principales del método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos (I numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Es importante señalar que no será aceptable correr un estudio add on si no se contempla desde el protocolo. En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de sujetos de investigación a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del CV% intrasujeto.**
- **Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Tenga en cuenta que el protocolo presentado no contempla reintegración de las muestras de los sujetos, si las adicionan al protocolo deben indicar las razones numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016**

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar en el protocolo quien será el responsable de la auditoria del cumplimiento del desarrollo del estudio.**
- **Es importante señalar que no será aceptable correr un estudio add on si no se contempla desde el protocolo. En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de sujetos de investigación a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del CV% intrasujeto.**
- **Incluir el transporte de las muestras el cual debe ser un procedimiento validado.**
- **Allegar los documentos de los procedimientos dando cumplimiento con el sistema de calidad en la documentación por ejemplo Recepción, Manipulación, Protección, Almacenamiento, Programación y Disposición Final de los Ítems de Ensayo, transporte de muestras entre otros, por cuanto no tienen codificación no se evidencia a que entidad corresponden no permiten tener trazabilidad documental. Por cuanto presenta documentos en diferente formato para los procedimientos entre ellos el transporte de muestras algunos folios se evidencian que son de Delivery Technologies Laboratory, otros son presentados en hojas Word sin evidencia a quien pertenece el reposo (324 , 329, 339), tenga en cuenta que debe presentar la última versión que tiene implementada. Porque adicional presenta tablas de cambio de versiones pero no reflejan a cual documento pertenece (folio 323).**
- **Aclarar por qué en el procedimiento de recepción, manipulación, protección, almacenamiento, programación y disposición final de los ítems de ensayo no se evidencia información relacionada con las muestras de bioequivalencia.**
- **Aclarar la vigencia (diciembre 31 de 2018 hasta diciembre 31 de 2019) de la póliza, por cuanto el tiempo establecido en ella no cubre el periodo presentado (folio 377).**

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar la información presentada en el documento “convenio general para la realización de estudios de biodisponibilidad y la bioequivalencia de medicamentos, suscrito entre Delivery Technologies S.A.S y la corporación para estudios en salud –CES, no se evidencia congruencia con lo presentado en el protocolo .**
- **Allegar la información del tamaño del lote a evaluar, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016).**

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 MG/20 ML

Expediente : 20010106
Radicado : 2016126520 / 2017137352 / 20181087070
Fecha : 04/05/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 20mL de solución inyectable contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Embarazo, lactancia y menores de 16 años.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2018017615 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de efectos adversos
- Inserto Versión Enero 2017 SPC WC500050338 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO g2017-027)
- Información para prescribir versión Agosto 2016 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO-EC)

Nueva dosificación

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día),

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia adjunta

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia adjunta) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

VIMPAT® se debe administrar dos veces al día

El tratamiento con VIMPAT® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

VIMPAT® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía I.V. sin dilución.

La conversión de la forma de administración I.V. a oral o de oral a I.V. puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de VIMPAT® dos veces al día hasta por 5 días.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes (ver “Uso en pacientes con insuficiencia renal”).

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR >30 ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CLCR \leq 30$ ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevos efectos adversos

Estudios Clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia adjunta con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia adjunta. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Eventos Adversos

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope

Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia adjunta, es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis,
- Trastornos del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico
- Trastornos cardiacos
Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,
- Trastornos hepatobiliares
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN)
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

SOBREDOSIS

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis accidental o intencional de

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lacosamida se asocian primariamente con el SNC y con el sistema gastrointestinal.

- Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis superiores a 400 mg hasta 800 mg no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.
- Los eventos reportados después de una ingesta de más de 800 mg son mareo, náusea, crisis (crisis generalizadas tónico-clónicas, condición epiléptica). Trastornos de la conducción cardiaca, también se han observado shock y coma. Se han reportado muertes en pacientes después de una ingesta de una sobredosis aguda única de varios gramos de lacosamida.

Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario (ver sección 11.2)

ESTUDIOS CLÍNICOS

Monoterapia

Se estableció la eficacia de la lacosamida como monoterapia en un estudio comparativo de no-inferioridad, doble ciego, de grupos paralelos, con carbamazepina LC en 886 pacientes de 16 años de edad o mayores con un diagnóstico nuevo o reciente de epilepsia. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o con crisis generalizadas tónico – clónicas. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a la carbamazepina LC o a la lacosamida. La dosis se basó en la dosis – respuesta y estuvo en un rango de 400 a 1200 mg/día para la carbamazepina LC y 200 – 600 mg/día para lacosamida. La duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas, dependiendo de la respuesta.

Las frecuencias estimadas de periodos libres de crisis de 6 meses fueron del 89.8% para los pacientes tratados con lacosamida, y del 91.1% para los pacientes tratados con carbamazepina LC, utilizando el método de análisis de supervivencia de Kaplan – Meier. La diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de -1.3% (IC 95%: -5.5, 2.8). Los estimados de Kaplan – Meier de frecuencias de 12 meses libres de crisis fueron del 77.8% para los pacientes tratados con lacosamida y del 82.7% para los pacientes tratados con carbamazepina LC.

Las frecuencias de periodos libres de crisis de 6 meses en pacientes geriátricos de 65

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y más años ($n = 119$ pacientes en total) fueron similares entre ambos grupos de tratamiento. Las frecuencias también fueron similares a aquellas observadas en la población en general.

Conversión a la monoterapia

La eficacia de la lacosamida en la conversión a la monoterapia se estableció en un estudio asignado aleatoriamente, doble ciego, multicéntrico, controlado por el historial con un periodo de mantenimiento de 16 semanas (esto es, un periodo de retiro de 6 semanas para los medicamentos antiepilépticos antecedentes, seguidas de un periodo de monoterapia de 10 semanas), involucrando a 425 pacientes con edades de 16 a 70 años con crisis de inicio parcial. En dicho estudio, los pacientes estaban recibiendo dosis estables de 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos comercializados durante el periodo de línea basal de 8 semanas. Los pacientes que estaban tomando 2 medicamentos antiepilépticos debían haber estado tomando $< 50\%$ de la dosis de mantenimiento mínima recomendada para 1 de los 2 medicamentos antiepilépticos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente 3 a 1 para recibir en última instancia ya fuera lacosamida 400 mg/día (200 mg dos veces al día) o bien 300 mg/día (150 mg dos veces al día), y se compararon sus respuestas a aquellas de un grupo histórico de control. El control histórico consistió en el análisis combinado de los grupos de control de 8 estudios con un diseño similar, los cuales utilizaron una dosis subterapéutica de un medicamento antiepiléptico como control. Se consideró que la superioridad estadística sobre el control histórico quedaría demostrada si el límite superior de un intervalo de confianza de dos lados al 95% para el porcentaje de pacientes que cumplieran los criterios de salida y a quienes se administra lacosamida, permanecía por debajo del límite de predicción inferior del 95% del 65.3% derivado de los datos del control histórico.

Los criterios de salida fueron uno o más de los siguientes: (1) se duplicó el promedio de la frecuencia mensual de las crisis durante cualquiera de los siguientes 28 días consecutivos, (2) se duplicó la frecuencia más alta de ataques en 2 días consecutivos, (3) ocurrencia de una crisis tónica-clónica generalizado, (4) prolongación clínicamente significativa o agravamiento de la duración general, frecuencia, tipo o patrón de la crisis que el investigador considerara que requería la discontinuación del estudio, (5) estatus epiléptico o nuevo inicio de ataques en serie/agrupados.

La población bajo estudio fue comparable a la población del control histórico.

Para el grupo de lacosamida 400 mg/día, la estimación del porcentaje de los pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 30.0% (IC 95%: 24.6%,

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



35.5%). El límite superior del IC 95% bilateral (35.5%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico y la superioridad de lacosamida 400 mg/día sobre el control histórico quedó demostrada. El resultado de la eficacia primaria quedó respaldada por los análisis de sensibilidad.

Para el grupo con lacosamida 300 mg/día, la estimación del porcentaje de pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 27.3% (IC 95%: 18.4%, 36.3%). El límite superior del IC 95% de 2-lados (36.3%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico aunque el estudio no tuvo la potencia suficiente para la evaluación de lacosamida 300 mg/día versus el grupo de control histórico.

En ambas evaluaciones, la del Cambio de Impresión Global Clínica (CGIC, por sus siglas en inglés) y la del Paciente (PGIC, por sus siglas en inglés), se reportó que la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento con lacosamida tuvieron una mejoría en su estatus (CGIC: 75.4% y 72.7% de sujetos en los grupos con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente. PGIC: 74.3% y 72.7% de los sujetos en los grupo con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente).

Terapia adjunta

La eficacia de Lacosamida como tratamiento de adición a las dosis recomendadas (200 mg/día, 400 mg/día) fue establecida en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, placebo controlados con un periodo de mantenimiento de 12 semanas: Lacosamida a dosis de 600 mg/día también demostró ser efectiva en estudios clínicos controlados de tratamiento de adición, aunque la eficacia fue similar a 400 mg/día y los pacientes toleraron menos esa dosis por las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal. Por lo tanto la dosis de 600 mg/día no se recomienda. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día. Estos estudios clínicos involucraron a 1308 pacientes con historia de crisis parciales en promedio de 23 años, y fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida al ser administrada en forma concomitante con 1 – 3 medicamentos antiepilépticos en pacientes con crisis parciales no controladas con o sin generalización secundaria. En general la proporción de sujetos con una reducción de 50% en la frecuencia de las convulsiones fue de 23%, 34% y 40% para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día respectivamente.

La farmacocinética y la seguridad de una dosis de carga única de lacosamida IV se determinó en un estudio multi-céntrico de etiqueta abierta, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad del inicio rápido con lacosamida, utilizando una dosis de carga única IV (incluyendo 200 mg), seguida de la dosis oral dos veces al día

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(equivalente a la dosis IV) como terapia adyuvante en sujetos adultos de 16 a 60 años de edad con ataques de inicio parcial.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de efectos adversos**
- **Inserto Versión Enero 2017 SPC WC500050338 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO g2017-027)**
- **Información para prescribir versión Agosto 2016 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 Modificado CO-EC)**

Nueva dosificación

Posología:

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia adjunta**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia adjunta) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de



una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

VIMPAT® se debe administrar dos veces al día

El tratamiento con VIMPAT® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

VIMPAT® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía I.V. sin dilución.

La conversión de la forma de administración I.V. a oral o de oral a I.V. puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de VIMPAT® dos veces al día hasta por 5 días.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR >30 ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR ≤30 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevos efectos adversos

Estudios Clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia adjunta con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia adjunta. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Eventos Adversos**

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope

Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia adjunta, es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis,

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos psiquiátricos**
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico
- **Trastornos cardíacos**
Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,
- **Trastornos hepatobiliares**
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN)
- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo.**
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

SOBREDOSIS

Síntomas

Los síntomas observados después de una sobredosis accidental o intencional de lacosamida se asocian primariamente con el SNC y con el sistema gastrointestinal.

- Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis superiores a 400 mg hasta 800 mg no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.
- Los eventos reportados después de una ingesta de más de 800 mg son mareo, náusea, crisis (crisis generalizadas tónico-clónicas, condición epiléptica). Trastornos de la conducción cardíaca, también se han observado shock y coma. Se han reportado muertes en pacientes después de una ingesta de una sobredosis aguda única de varios gramos de lacosamida.

Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

ESTUDIOS CLÍNICOS

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia

Se estableció la eficacia de la lacosamida como monoterapia en un estudio comparativo de no-inferioridad, doble ciego, de grupos paralelos, con carbamazepina LC en 886 pacientes de 16 años de edad o mayores con un diagnóstico nuevo o reciente de epilepsia. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o con crisis generalizadas tónico – clónicas. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a la carbamazepina LC o a la lacosamida. La dosis se basó en la dosis – respuesta y estuvo en un rango de 400 a 1200 mg/día para la carbamazepina LC y 200 – 600 mg/día para lacosamida. La duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas, dependiendo de la respuesta.

Las frecuencias estimadas de periodos libres de crisis de 6 meses fueron del 89.8% para los pacientes tratados con lacosamida, y del 91.1% para los pacientes tratados con carbamazepina LC, utilizando el método de análisis de supervivencia de Kaplan – Meier. La diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de -1.3% (IC 95%: -5.5, 2.8). Los estimados de Kaplan – Meier de frecuencias de 12 meses libres de crisis fueron del 77.8% para los pacientes tratados con lacosamida y del 82.7% para los pacientes tratados con carbamazepina LC.

Las frecuencias de periodos libres de crisis de 6 meses en pacientes geriátricos de 65 y más años (n = 119 pacientes en total) fueron similares entre ambos grupos de tratamiento. Las frecuencias también fueron similares a aquellas observadas en la población en general.

Conversión a la monoterapia

La eficacia de la lacosamida en la conversión a la monoterapia se estableció en un estudio asignado aleatoriamente, doble ciego, multicéntrico, controlado por el historial con un periodo de mantenimiento de 16 semanas (esto es, un periodo de retiro de 6 semanas para los medicamentos antiepilépticos antecedentes, seguidas de un periodo de monoterapia de 10 semanas), involucrando a 425 pacientes con edades de 16 a 70 años con crisis de inicio parcial. En dicho estudio, los pacientes estaban recibiendo dosis estables de 1 ó 2 medicamentos antiepilépticos comercializados durante el periodo de línea basal de 8 semanas. Los pacientes que estaban tomando 2 medicamentos antiepilépticos debían haber estado tomando < 50% de la dosis de

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantenimiento mínima recomendada para 1 de los 2 medicamentos antiepilépticos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente 3 a 1 para recibir en última instancia ya fuera lacosamida 400 mg/día (200 mg dos veces al día) o bien 300 mg/día (150 mg dos veces al día), y se compararon sus respuestas a aquellas de un grupo histórico de control. El control histórico consistió en el análisis combinado de los grupos de control de 8 estudios con un diseño similar, los cuales utilizaron una dosis sub-terapéutica de un medicamento antiepiléptico como control. Se consideró que la superioridad estadística sobre el control histórico quedaría demostrada si el límite superior de un intervalo de confianza de dos lados al 95% para el porcentaje de pacientes que cumplieran los criterios de salida y a quienes se administra lacosamida, permanecía por debajo del límite de predicción inferior del 95% del 65.3% derivado de los datos del control histórico.

Los criterios de salida fueron uno o más de los siguientes: (1) se duplicó el promedio de la frecuencia mensual de las crisis durante cualquiera de los siguientes 28 días consecutivos, (2) se duplicó la frecuencia más alta de ataques en 2 días consecutivos, (3) ocurrencia de una crisis tónica-clónica generalizado, (4) prolongación clínicamente significativa o agravamiento de la duración general, frecuencia, tipo o patrón de la crisis que el investigador considerara que requería la discontinuación del estudio, (5) estatus epiléptico o nuevo inicio de ataques en serie/agrupados.

La población bajo estudio fue comparable a la población del control histórico.

Para el grupo de lacosamida 400 mg/día, la estimación del porcentaje de los pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 30.0% (IC 95%: 24.6%, 35.5%). El límite superior del IC 95% bilateral (35.5%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico y la superioridad de lacosamida 400 mg/día sobre el control histórico quedó demostrada. El resultado de la eficacia primaria quedó respaldada por los análisis de sensibilidad.

Para el grupo con lacosamida 300 mg/día, la estimación del porcentaje de pacientes que cumplirían al menos 1 criterio de salida fue del 27.3% (IC 95%: 18.4%, 36.3%). El límite superior del IC 95% de 2-lados (36.3%) estuvo por debajo del umbral del 65.3% derivado de los datos del control histórico aunque el estudio no tuvo la potencia suficiente para la evaluación de lacosamida 300 mg/día versus el grupo de control histórico.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ambas evaluaciones, la del Cambio de Impresión Global Clínica (CGIC, por sus siglas en inglés) y la del Paciente (PGIC, por sus siglas en inglés), se reportó que la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento con lacosamida tuvieron una mejoría en su estatus (CGIC: 75.4% y 72.7% de sujetos en los grupos con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente. PGIC: 74.3% y 72.7% de los sujetos en los grupo con 400 mg/día y 300 mg/día, respectivamente).

Terapia adjunta

La eficacia de Lacosamida como tratamiento de adición a las dosis recomendadas (200 mg/día, 400 mg/día) fue establecida en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, placebo controlados con un periodo de mantenimiento de 12 semanas: Lacosamida a dosis de 600 mg/día también demostró ser efectiva en estudios clínicos controlados de tratamiento de adición, aunque la eficacia fue similar a 400 mg/día y los pacientes toleraron menos esa dosis por las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal. Por lo tanto la dosis de 600 mg/día no se recomienda. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día. Estos estudios clínicos involucraron a 1308 pacientes con historia de crisis parciales en promedio de 23 años, y fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida al ser administrada en forma concomitante con 1 – 3 medicamentos antiepilépticos en pacientes con crisis parciales no controladas con o sin generalización secundaria. En general la proporción de sujetos con una reducción de 50% en la frecuencia de las convulsiones fue de 23%, 34% y 40% para placebo, lacosamida 200 mg/día y lacosamida 400 mg/día respectivamente.

La farmacocinética y la seguridad de una dosis de carga única de lacosamida IV se determinó en un estudio multi-céntrico de etiqueta abierta, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad del inicio rápido con lacosamida, utilizando una dosis de carga única IV (incluyendo 200 mg), seguida de la dosis oral dos veces al día (equivalente a la dosis IV) como terapia adyuvante en sujetos adultos de 16 a 60 años de edad con ataques de inicio parcial.

3.1.9.2. LOMOTIL® TABLETAS

Expediente : 20002218
Radicado : 20181113630 / 20191034709
Fecha : 26/02/2019

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Difenoxilato hidrocloreuro + 0.025 mg de atropina sulfato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antidiarreico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, niños menores de diez años, pacientes geriátricos, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórico. Adminístrese con precaución en pacientes con daño hepático. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central. Acta 36/12 numeral 3.4.4

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014689 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Información para Prescribir CDS Versión 4.0 v 2.0 de Abril 23 de 2018 ajustada

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Precaución: No debe excederse la dosificación recomendada. Una vez alcanzado el control satisfactorio de la diarrea, deberá reducirse la dosis según requerimiento de cada paciente.

Adultos y niños mayores de 13 años: La dosis inicial recomendada es de 2 tabletas, si persiste la diarrea continuar con 1 a 2 tabletas cada 6 horas, máximo 8 tabletas por día, la mejoría clínica de la diarrea generalmente se observa dentro de los 2 días siguientes al inicio del medicamento, si los síntomas persisten, busque atención médica.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos mayores: Se debe considerar la presencia de otras enfermedades y la terapia concomitante con medicamentos.

Niños: Guía de dosificación recomendada.

10 – 12 años: La dosis inicial recomendada es de 1 tableta, si persiste la diarrea continuar con 1 tableta cada 6 horas, máximo 4 tabletas por día, la mejoría clínica de la diarrea generalmente se observa dentro de los 2 días siguientes al inicio del medicamento, si los síntomas persisten, busque atención médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir CDS Versión 4.0 v 2.0 de Abril 23 de 2018 allegada mediante radicado 20191034709.

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto del Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.4., en el sentido de indicar que las contraindicaciones y posología son las siguientes y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de diez años, pacientes geriátricos, glaucoma, hipertrofia prostática, pacientes con ictericia, íleo paralítico o estenosis pilórica, obstrucción intestinal, colitis ulcerativa aguda y en el tratamiento de la diarrea asociada con enterocolitis pseudomembranosa.

Posología y método de administración:

Precaución: No debe excederse la dosificación recomendada. Una vez alcanzado el control satisfactorio de la diarrea, deberá reducirse la dosis según requerimiento de cada paciente.

Adultos y niños mayores de 13 años: La dosis inicial recomendada es de 2 tabletas, si persiste la diarrea continuar con 1 a 2 tabletas cada 6 horas, máximo 8 tabletas por día, la mejoría clínica de la diarrea generalmente se observa dentro de los 2 días siguientes al inicio del medicamento, si los síntomas persisten, busque atención médica.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos mayores: Se debe considerar la presencia de otras enfermedades y la terapia concomitante con medicamentos.

Niños: Guía de dosificación recomendada.

10 – 12 años: La dosis inicial recomendada es de 1 tableta, si persiste la diarrea continuar con 1 tableta cada 6 horas, máximo 4 tabletas por día, la mejoría clínica de la diarrea generalmente se observa dentro de los 2 días siguientes al inicio del medicamento, si los síntomas persisten, busque atención médica.

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. CLARITYNE® D REPETABS

Expediente : 1981354
Radicado : 20191048324
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de Loratadina + 30 mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación sostenida

Indicaciones: Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de condición de venta

Nueva condición de venta: Venta libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para la indicación aprobada para el producto “está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.” no es apropiado su cambio de condición de venta por cuanto esta requiere diagnóstico y un tratamiento médico prolongado.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. HIDRÓXIDO DE MAGNESIO + HIDROXIDO DE ALUMINIO + SIMETICONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos hidróxido de magnesio + hidroxido de aluminio + simeticona, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 5 mL contiene aluminio hidróxido 200 mg + magnesio hidróxido 200 mg + simeticona 20 mg

Cada 5 mL contiene aluminio hidróxido 400 mg + magnesio hidróxido 400 mg + simeticona 30 mg

Cada 5 mL contiene aluminio hidróxido 650 mg + magnesio hidróxido 350 mg + simeticona 30 mg

Cada 100 mL contiene aluminio hidróxido 4,0 g + magnesio hidróxido 4,0 g + simeticona 400 mg

Cada 100 mL contiene aluminio hidróxido 8,0 g + magnesio hidróxido 8,0 g + simeticona 0,6 g

Forma farmacéutica:

Suspensión Oral

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicación:

Antiácido gástrico, antiflatulento.

Contraindicaciones:

No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes.

Insuficiencia renal severa o hipofosfatemia

Precauciones y advertencias:

No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos.

El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio puede causar hipomotilidad del intestino; Las dosis grandes de este producto pueden desencadenar o agravar la obstrucción intestinal y el íleo en pacientes con mayor riesgo, como los que tienen insuficiencia renal o los ancianos.

El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, los efectos sistémicos son raros en pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, pueden provocar el agotamiento del fosfato acompañado por un aumento de la resorción ósea y la hipercalcemia con riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición prolongada a altas dosis de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.

Embarazo y lactancia.

No se recomienda el uso durante el embarazo.

Lactancia: No se esperan efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que la exposición sistémica de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona es insignificante en la mujer que está amamantando.

Dosificación y grupo etario:

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse.

La dosis diaria no debe superar los 60 ml de suspensión.

No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12 años sin recomendación médica.

Vía de administración: Vía oral

Interacciones:

Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos tales como tetraciclinas, hierro, digitálicos, fluoroquinolonas, isoniacida, vitaminas, ciprofloxacina, ketoconazol, hidroxycloroquina, cloroquina, clorpromazina, rifampicina, cefdinir, cefpodoxina, levotiroxina, rosuvastatina, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos.

Se recomienda precaución cuando se usa concomitantemente con sulfonato de poliestireno debido a los riesgos potenciales de una eficacia reducida de la resina en la unión de potasio, de alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (notificada con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) y de obstrucción intestinal (informada con hidróxido de aluminio).

El hidróxido de aluminio y los citratos pueden aumentar los niveles de aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La alcalinización de la orina secundaria a la administración de hidróxido de magnesio puede modificar la excreción de algunos medicamentos; se ha observado un aumento de la excreción de salicilatos.

Reacciones adversas:

El uso del medicamento puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas, de acuerdo con la clasificación: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.

Desórdenes gastrointestinales

Los efectos secundarios gastrointestinales son poco frecuentes.

Poco frecuentes: diarrea o estreñimiento.

Frecuencia desconocida: dolor abdominal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: hipermagnesemia, incluidas las observaciones después de la administración prolongada de hidróxido de magnesio a pacientes con insuficiencia renal.

Frecuencia no conocida:

Hiperalbuminemia

Hipofosfatemia, en uso prolongado o en dosis altas o incluso dosis normales del producto en pacientes con dietas con bajo contenido de fósforo, lo que



puede resultar en un aumento de la hipercalciuria en la resorción ósea, osteomalacia.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

3.1.14. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. MICROLUT®

Expediente : 19903056
Radicado : 20181038494 / 20181260742
Fecha : 18/12/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.03 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal.

Contraindicaciones: Microlut no se debe usar en presencia de cualquiera de las condiciones que se mencionan a continuación. Si alguna de las condiciones aparece durante el uso de microlut, debe interrumpirse el uso de la preparación inmediatamente.

- conocimiento o sospecha de embarazo
- trastorno tromboembólico venoso activo
- enfermedad arterial y cardiovascular presente o previa (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca)
- diabetes mellitus con afectación vascular
- presencia o antecedente de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- conocimiento o sospecha de enfermedades malignas dependientes de hormonas sexuales
- sangrado vaginal anormal de origen no determinado
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010982 emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.6.6 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de interacciones
- Inseto Versión 07
- Información para Prescribir Versión 07

Nuevas contraindicaciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si se presenta cualquiera de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación, los beneficios del uso de Microlut deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y se deberá informarle de ello antes de que decida comenzar a usarlo. En el caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas enfermedades o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico debe decidir si debe interrumpirse el uso de Microlut.

Trastornos Circulatorios

De los estudios epidemiológicos se obtuvo poca evidencia de una asociación entre las píldoras que sólo contienen progestágeno y un mayor riesgo de infarto de miocardio y tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con la edad, la hipertensión arterial y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión arterial el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar solo ligeramente con las píldoras que contienen sólo progestágeno.

Puede haber un aumento ligero, pero no estadísticamente significativo, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de píldoras que contienen sólo progestágeno.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o un padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad e inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor. En caso de inmovilización por largo

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plazo, es aconsejable suspender el uso de Microlut (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad completa.

Debe considerarse un aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento debe interrumpirse de inmediato si hay síntomas o sospecha de un episodio trombótico arterial o venoso.

Tumores

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1.24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados (AOC) formulados a base de estrógenos y progestágenos. El aumento de riesgo desaparece gradualmente en un transcurso de 10 años posteriores a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama rara vez se presenta en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el diagnóstico de casos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados es ligero en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno es posiblemente de magnitud similar a la asociada con el AOC. Sin embargo, en cuanto a las preparaciones que contienen sólo progestágeno, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, y por lo tanto, es menos concluyente que la de los AOC. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado del aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO, o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias habituales tienden a detectarse en estadíos clínicamente más tempranos que los diagnosticados en usuarias que nunca los habían utilizado.

Raramente se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente tumores hepáticos malignos, en usuarias de anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras condiciones

La píldoras que contienen sólo progestágeno, en general, no parecen afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida durante el uso de Microlut, es aconsejable suspender Microlut.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que se hayan producido por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de Microlut.

Aunque Microlut puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que toman píldoras que contienen sólo progestágeno. No obstante, las mujeres diabéticas, también aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben mantenerse bajo estricta observación mientras toman Microlut.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Microlut.

Los embarazos que se producen entre las usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno son más propensos a ser ectópicos que los embarazos entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o con deterioro de la función tubárica, se debe tomar la decisión de utilizar Microlut sólo después de sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Si se presentan dolores en la parte inferior del abdomen junto con un patrón de ciclo irregular (amenorrea o amenorrea seguida de hemorragia persistente), se debe considerar un embarazo extrauterino.

Pueden presentarse folículos ováricos persistentes (a menudo denominados como quistes ováricos funcionales) durante el uso de Microlut. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados desaparecen espontáneamente durante dos o tres meses de observación.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Examen médico/ Consulta Médica

Se deben obtener antecedentes médicos completos y realizar exámenes físicos antes de comenzar o reanudar el uso de Microlut, guiándose con las contraindicaciones (sección 'Contraindicaciones') y las advertencias (sección 'Advertencias'), y estas actividades se deben repetir por lo menos anualmente durante el uso de Microlut. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, a las mamas, al abdomen y a los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de Microlut podría disminuir en caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados, vómito y/o diarrea o medicamentos concomitantes.

Reducción del control del ciclo

- Sangrado menstrual

El sangrado menstrual se produce a intervalos normales y en la mayoría de los casos es de duración e intensidad normales. Sin embargo, se han observado tanto intervalos más cortos como más prolongados.

- Procedimiento en caso de sangrado intermenstrual

Se puede producir sangrado intermenstrual de intensidad variable, especialmente durante los primeros meses. No constituye una razón médica para suspender la toma de comprimidos, siempre y cuando puedan descartarse causas orgánicas de dicho sangrado por medio de medidas diagnósticas adecuadas.

No es aconsejable tratar de influir en las alteraciones del ciclo con la administración adicional de un estrógeno; esto sólo serviría para revertir los cambios producidos por Microlut en el moco cervical, poniendo en riesgo considerable el efecto anticonceptivo.

- Ausencia de sangrado por privación

Puede ocurrir amenorrea en algunas mujeres, en la mayoría de los casos sólo durante uno o dos periodos menstruales. En casos raros el sangrado puede ausentarse por intervalos más largos.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se produce el sangrado menstrual en las 6 semanas posteriores a la última menstruación, debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con la toma del comprimido.

Advertencias y precauciones

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Microlut

Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede originar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o falla del método anticonceptivo.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel (disminuyen la eficacia de Microlut por la inducción enzimática), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción enzimática se puede observar incluso después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas



semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática podría mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables sobre la depuración de levonorgestrel

Cuando se administra conjuntamente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

En algunos casos, estos cambios pueden ser clínicamente relevantes.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzimas)

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 tales como antimicóticos azoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de Microlut sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por ende, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden verse afectadas (por ejemplo, ciclosporina).

Otras formas de interacción

Análisis de Laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertos análisis de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro de los límites normales

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

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 07**
- **Información para Prescribir Versión 07**

Nuevas contraindicaciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si se presenta cualquiera de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación, los beneficios del uso de Microlut deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y se deberá informarle de ello antes de que decida comenzar a usarlo. En el caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas enfermedades o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico debe decidir si debe interrumpirse el uso de Microlut.

Trastornos Circulatorios

De los estudios epidemiológicos se obtuvo poca evidencia de una asociación entre las píldoras que sólo contienen progestágeno y un mayor riesgo de infarto de miocardio y tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con la edad, la hipertensión arterial y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión arterial el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar solo ligeramente con las píldoras que contienen sólo progestágeno.

Puede haber un aumento ligero, pero no estadísticamente significativo, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de píldoras que contienen sólo progestágeno.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o un padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad e inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor. En caso de inmovilización por largo plazo, es aconsejable suspender el uso de Microlut (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad completa.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe considerarse un aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento debe interrumpirse de inmediato si hay síntomas o sospecha de un episodio trombótico arterial o venoso.

Tumores

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados (AOC) formulados a base de estrógenos y progestágenos. El aumento de riesgo desaparece gradualmente en un transcurso de 10 años posteriores a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama rara vez se presenta en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el diagnóstico de casos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados es ligero en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno es posiblemente de magnitud similar a la asociada con el AOC. Sin embargo, en cuanto a las preparaciones que contienen sólo progestágeno, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, y por lo tanto, es menos concluyente que la de los AOC. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado del aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO, o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias habituales tienden a detectarse en estadíos clínicamente más tempranos que los diagnosticados en usuarias que nunca los habían utilizado.

Raramente se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente tumores hepáticos malignos, en usuarias de anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras condiciones

La píldoras que contienen sólo progestágeno, en general, no parecen afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida durante el uso de Microlut, es aconsejable suspender Microlut.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que se hayan producido por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de Microlut.

Aunque Microlut puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que toman píldoras que contienen sólo progestágeno. No obstante, las mujeres diabéticas, también aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben mantenerse bajo estricta observación mientras toman Microlut.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Microlut.

Los embarazos que se producen entre las usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno son más propensos a ser ectópicos que los embarazos entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o con deterioro de la función tubárica, se debe tomar la decisión de utilizar Microlut sólo después de sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Si se presentan dolores en la parte inferior del abdomen junto con un patrón de ciclo irregular (amenorrea o amenorrea seguida de hemorragia persistente), se debe considerar un embarazo extrauterino.

Pueden presentarse folículos ováricos persistentes (a menudo denominados como quistes ováricos funcionales) durante el uso de Microlut. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados desaparecen espontáneamente durante dos o tres meses de observación.

Examen médico/ Consulta Médica

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben obtener antecedentes médicos completos y realizar exámenes físicos antes de comenzar o reanudar el uso de Microlut, guiándose con las contraindicaciones (sección ‘Contraindicaciones’) y las advertencias (sección ‘Advertencias’), y estas actividades se deben repetir por lo menos anualmente durante el uso de Microlut. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, a las mamas, al abdomen y a los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de Microlut podría disminuir en caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados, vómito y/o diarrea o medicamentos concomitantes.

Reducción del control del ciclo

- **Sangrado menstrual**

El sangrado menstrual se produce a intervalos normales y en la mayoría de los casos es de duración e intensidad normales. Sin embargo, se han observado tanto intervalos más cortos como más prolongados.

- **Procedimiento en caso de sangrado intermenstrual**

Se puede producir sangrado intermenstrual de intensidad variable, especialmente durante los primeros meses. No constituye una razón médica para suspender la toma de comprimidos, siempre y cuando puedan descartarse causas orgánicas de dicho sangrado por medio de medidas diagnósticas adecuadas.

No es aconsejable tratar de influir en las alteraciones del ciclo con la administración adicional de un estrógeno; esto sólo serviría para revertir los cambios producidos por Microlut en el moco cervical, poniendo en riesgo considerable el efecto anticonceptivo.

- **Ausencia de sangrado por privación**



Puede ocurrir amenorrea en algunas mujeres, en la mayoría de los casos sólo durante uno o dos periodos menstruales. En casos raros el sangrado puede ausentarse por intervalos más largos.

Si no se produce el sangrado menstrual en las 6 semanas posteriores a la última menstruación, debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con la toma del comprimido.

Advertencias y precauciones

- **No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.**
- **La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento**

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Microlut

Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y puede originar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o falla del método anticonceptivo.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel (disminuyen la eficacia de Microlut por la inducción enzimática), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina,



topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción enzimática se puede observar incluso después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática podría mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables sobre la depuración de levonorgestrel

Cuando se administra conjuntamente con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

En algunos casos, estos cambios pueden ser clínicamente relevantes.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores de enzimas)

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 tales como antimicóticos azoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de Microlut sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por ende, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden verse afectadas (por ejemplo, ciclosporina).

Otras formas de interacción

Análisis de Laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertos análisis de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(transportadoras), por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro de los límites normales

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ACETAMINOFEN Y DICLOFENACO

Radicado : 20191058252

Fecha : 29/03/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar las razones por las cuales la entidad solamente pone en alerta el uso de los medicamentos y no se ha prohibido el uso de estos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar al interesado que a la luz de los conocimientos actuales, los medicamentos que contienen acetaminofén o diclofenaco mantienen un perfil de beneficio riesgo favorable en las indicaciones aceptadas y en los esquemas establecidos.

El uso de estos medicamentos está ampliamente recomendado en diferentes guías de tratamiento a nivel internacional y nacional; acetaminofén para dolor y fiebre, y diclofenaco para dolor y algunos procesos de inflamación.

Cuando surge nueva información sobre un medicamento, que pueda modificar su balance beneficio riesgo, esta se evalúa y la conducta puede ser desde simplemente hacer la modificación de la información farmacológica, hasta el retiro del mercado, de acuerdo con la valoración que la Sala haga.

Para los principios activos acetaminofén y diclofenaco no ha surgido información nueva que a juicio de la sala conduzca a prohibir la comercialización o el uso de los medicamentos que contengan estos principios activos.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.3.2. SCAFLAM® 50 mg / mL
SCAFLAM® 100 mg / mL
AINEX® TABLETAS 100 mg
NIMESULIDA 50 mg / mL**

Expediente : 20071272
19902262
35240
20087192
Radicado : 20191052050
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Eurofarma

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la información que fue sometida como parte de la respuesta al llamado a revisión de oficio emitido por su despacho para los productos que contienen Nimesulida, de acuerdo con lo requerido en el Acta No. 02 de 2017, segunda parte, numeral 3.2.9, como compromiso de la reunión sostenida con el Grupo de Farmacovigilancia para su correspondiente evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó los alcances mediante radicados 20191108577 de 08/06/2019, 20191108572 de 08/06/2019, 20191108579 de 08/06/2019 20191108580 de 08/06/2019.

Así mismo, la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. RIOPAN GEL MAGALDRATO/DIMETICONA

Radicado : 20191068689
Fecha : 11/04/2019
Interesado : Takeda S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar el caso de la referencia para aclarar los fundamentos técnicos de la indicación aprobada en la condición de venta libre “*antiácido de corta*”

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duración (1 o 2 días)” y determinar si existen fundamentos para emitir una unificación de indicaciones por parte de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica que para la condición de venta libre, la indicación es antiácido para uso de corta duración (1 ó 2 días), dado que un criterio para optar para la clasificación de condición de venta libre es que este indicado para el alivio de síntomas leves de acuerdo a la Resolución 00886 de 2004.

3.4.2. DEXKETOPROFENO Y TRAMADOL

Radicado : 20191070693

Fecha : 15/04/2019

Interesado : Meranini Latin America S.L.U Sucursal Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar claridad sobre:

- Las razones consideradas en la emisión del concepto del numeral 3.1.4.5 del Acta No. 06 de 2019 en el cual se establece indicaciones y contraindicaciones:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 3 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno

Contraindicaciones:

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

Teniendo en cuenta que este concepto ya había sido establecido en el acta No. 19 de 2018 y en la resolución No. 2018047036 del 01 de Noviembre de 2018, por la cual se sometió un recurso de reposición con audiencia ante la Comisión Revisora, en el cual se presentó soporte científico para dejar como tiempo

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



máximo de tratamiento 5 días y no los 3 que figuraban en el concepto al numeral 3.1.4.5, que se pide ampliar y aclarar.

- Ampliar y aclarar las razones técnicas y científicas para tener como contraindicación la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar que las indicaciones son las siguientes y no como aparecen en el Acta mencionada

Indicaciones: Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno

Adicionalmente, en cuanto a la contraindicación cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario), la Sala considera que es un evento presentado por los AINEs que es importante tener en cuenta

3.4.3. NIMESULIDA

Radicado : 20191069864 / 20191069883
Fecha : 12/04/2019
Interesado : Momenta Farmacéutica / Eurofarma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

- Dar claridad acerca del concepto emitido en Acta No. 02 de 2019, numeral 3.7.6, referente al retiro del principio activo Nimesulida de la Norma Farmacológica y el alcance que tiene frente al llamado a revisión de oficio decretado en Acta de la Comisión Revisora No. 02 de 2017, numeral 3.2.9
- Determinar que los procesos de llamado a revisión de oficio no son suspendidos por la decisión tomada en Acta 02 de 2019, numeral 3.7.6 que los mismos deberán continuar hasta que la Administración Sanitaria Invima haya estudiado las respuestas dadas por el titular Momenta Farmacéutica para cada

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uno de los registros sanitario y como autoridad emita una decisión la cual deberá ser notificada en debida forma

- Determinar que mientras se surten los procesos de llamado a revisión de oficio y sea emitida una decisión por parte de la autoridad sanitaria Invima y notificada en debida forma al interesado, los medicamentos que contienen nimesulida no sean retirados del mercado
- Que la autoridad sanitaria Invima estudie y analice la documentación que se aportó en cada una de las respuestas ha llamado a revisión de oficio, que pretenden demostrar la seguridad y utilidad del producto y que de su valoración sea expedida una decisión en la que conste dicha valoración para que como decisión que se tome, “cumpla” con la obligación de ser “motivada”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la Sala se encuentra en revisión del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la nueva información allegada mediante alcances para el principio activo por algunos titulares.

3.4.4. AGUA ESTERIL

Radicado : 20191070942

Fecha : 15/04/2019

Interesado : Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paul

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar respecto a las vías de administración para el producto Agua Estéril en el numeral 3.1.13.2 del Acta 06 de 2019 SEM, ya que las correcciones según las normas farmacológicas 10.1.0.0.N10, 10.1.0.0.N20 y la definición dada en la “Tabla 1. Lista de vías de administración definidas por el Ministerio de Salud en el marco del estándar de datos de medicamentos” deberían ser: para las presentaciones que tiene por vía de administración “como solvente para dilución de medicamentos” intravenosa o parenteral y para las presentaciones que tienen por indicación “para uso en irrigaciones” irrigación.

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que de acuerdo a las Normas Farmacológicas 10.1.0.0.N10 y 10.1.0.0.N20 el agua estéril se utiliza para las siguientes vías de administración de medicamentos: vía intravenosa e irrigación.

Siendo las 16:00 del día 31 de Mayo de 2019, se da por terminada la sesión extraordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 15 de 2019 SEM Extraordinaria
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018