



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 24 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 9 y 10 DE DICIEMBRE DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 14 Y 16 DE DICIEMBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
- 3.1.13 Unificaciones**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

Profesional Universitario del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas
de la Comisión Revisora

Nayive Rodríguez R.

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

ACTA No. 21 DE 2020

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1. VALSARTAN + AMLODIPINO + CLORTALIDONA

Expediente : 20169033
Radicado : 20191171655 / 20201177577
Fecha : 30/09/2020
Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 5 mg de Amlodipino + 12.5 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 5 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 12.5 mg de Clortalidona

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 320 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Manejo de la hipertensión arterial que no ha logrado controlarse con la administración independiente de cada uno de los fármacos de la combinación. Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al valsartán, amlodipino y clortalidona, a derivados dihidropiridínicos ó a cualquiera de los excipientes de este medicamento. La combinación valsartán+amlodipino+clortalidona, está contraindicado en el embarazo.

Debido a la clortalidona y valsartan, está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30ml/min.), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II. Hipotensión grave. - Shock (incluyendo shock cardiogénico). - Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado). - Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen. En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Amlodipino/Valsartán.

Hiperpotasemia: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal Amlodipino/Valsartán debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. a moderada o trastornos biliares obstructivos.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la posología de Amlodipino/Valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ($GFR >30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Angioedema en pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Amlodipino/Valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio: En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

No se ha estudiado Amlodipino/Valsartán/ clortalidona en ninguna población de pacientes diferente de la Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Reacciones adversas:

La seguridad de Amlodipino/Valsartán se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: Nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubor, astenia y sofoco.

Interacciones:

Interacciones frecuentes con la combinación No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Amlodipino/Valsartán/ Clortalidona y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante otros agentes antihipertensivos Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Amlodipino/Valsartán/Clortalidona es una tableta al día.

Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg /160mg/ 12,5mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 12,5 mg solos.

Amlodipino/Valsartán /Clortalidona 10 mg/160 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg .

Amlodipino 5 mg - Valsartan 160 mg - Clortalidona 25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg.

Amlodipino 10 mg - Valsartan 160 mg - Clortalidona 12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 12.5 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg.

Amlodipino 10 mg - Valsartan 320 mg - Clortalidona 25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 320 mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg .

Amlodipino/Valsartán/Clortalidona puede administrarse con o sin alimentos.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática Amlodipino/Valsartán /Clortalidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe tenerse precaución cuando se administre Amlodipino/Valsartán /Clortalidona a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006000 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.4.3, en el sentido de informar que allegaran el estudio de meta análisis en donde se presentará el estado del arte 2020, la eficacia y la seguridad de los tres componentes de la referencia en monoterapia y terapia combinada. Adicionalmente informa que el meta análisis tendrá una duración de tres meses, lo anterior con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- 1 Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información y se espera la respuesta al auto dentro de los terminos establecidos.

3.1.4.2. MATERNA® G-BALANCE

Expediente : 20171033
Radicado : 20191200369 / 20201185758
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Nestle de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 g de polvo contiene Inositol 78,39 g + Maltodextrina 10,36 g + Xilitol en polvo 8,97 g + Lactobacillus rhamnosus 1,6581 g + Bifidobacterium lactis 0,41 g

Forma farmacéutica: Polvo para disolver a solución oral

Indicaciones:

MATERNA® G- Balance:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reduce la incidencia de GDM y mantiene los niveles saludables de glucosa en sangre en mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar DMG (diabetes mellitus gestacional).

Contribuye al control de la glucemia basal y la respuesta de glucemia en Mujeres embarazadas con sobrepeso / obesidad o con antecedentes familiares de diabetes.

G-Balance puede ser administrado antes, durante y después del embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Conocida hipersensibilidad. No exceder la dosis diaria recomendada
Consumo excesivo puede causar efectos laxativos.

Reacciones adversas:

Siguiendo la recomendación de dosificación ninguna conocida

Interacciones:

Ninguna

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: tomar 2 sobres al día. Tomar un sobre por la mañana y uno por la noche. Puede ser vaciado directamente sobre la boca o diluido en un vaso de agua natural a temperatura ambiente.

Grupo etario: mujeres embarazadas y lactantes

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006119 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.1.4.4, en el sentido de allegar estudios clínicos de adecuada calidad metodológica con la asociación propuesta en las indicaciones solicitadas, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191200369

CONCEPTO: Analizada la respuesta al auto allegado por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, por cuanto elude dar respuesta al requerimiento de allegar estudios de adecuada calidad metodológica en los que se haya utilizado como intervención simultáneamente los componentes del producto de la referencia en la indicación solicitada y se haya demostrado al menos un beneficio de relevancia clínica. La sala reitera al interesado que los estudios allegados son de limitada calidad metodológica, en ninguno de los cuales se utilizó como intervención el conjunto de principios activos incluidos en el producto de la referencia.

3.1.4.3. RYALTRIS SUSPENSION PARA PULVERIZACION NASAL

Expediente : 20188756
Radicado : 20201168431
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Composición:

Cada aplicación de suspensión contiene 600 mcg de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización nasal.

Indicaciones:

RYALTRIS® (Suspensión para pulverización nasal de Olopatadina y Furoato de Mometasona) se indica para:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional o perenne y los síntomas oculares asociados en adultos y niños de 6 años y mayores.

Contraindicaciones:

RYALTRIS® está contraindicado para pacientes que:

Son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la fórmula, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase. Para una lista completa, véase las Formas Farmacéuticas, Concentraciones, Composición y Material de Envase.

Presentan infecciones fúngicas, bacterianas o tuberculosas no tratadas en las vías respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Generales

Durante el cambio de corticoesteroides sistémicos a RYALTRIS®, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticoesteroides sistémicamente activos a pesar del alivio de los síntomas nasales (ej.: dolor articular y/o muscular, lasitud y depresión, inicialmente), y necesitarán estímulo para continuar la terapia con RYALTRIS®. Tal cambio también puede desenmascarar condiciones alérgicas preexistentes, como conjuntivitis alérgica y eccema, previamente suprimidas por la terapia de corticosteroides sistémicos.

Conducción y operación de maquinaria

Se debe tener la debida precaución al conducir u operar un vehículo o maquinaria potencialmente peligrosos.

Oído/Nariz/Garganta

En ensayos clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis con mayor frecuencia en los pacientes tratados con RYALTRIS® que en los que recibieron placebo.

RYALTRIS no debe utilizarse en caso de una infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticoides en la curación de heridas, los pacientes que hayan tenido una cirugía nasal reciente o un traumatismo no deben usar un corticoesteroide nasal hasta que se termine la curación.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes tras la aplicación intranasal de antihistamínicos. Se han notificado muy pocos casos de perforación del tabique nasal tras el uso de corticoesteroides en Suspensión por vía intranasal.

Como con cualquier tratamiento a largo plazo, los pacientes que usen RYALTRIS® durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente para detectar posibles cambios en la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada de la nariz o la faringe, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con RYALTRIS® o el tratamiento apropiado. La irritación nasofaríngea persistente puede ser un indicador para suspender el uso de RYALTRIS.

Sistema endocrino y metabolismo

Los pacientes que cambian de la administración a largo plazo de corticoesteroides sistémicamente activos al RYALTRIS® requieren una atención cuidadosa. El retiro de corticoesteroides sistémicos en tales pacientes puede resultar en una insuficiencia suprarrenal durante varios meses hasta la recuperación de la función del eje hipotalámico-pituitaria-suprarrenal (HHA). Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, se debe reanudar la administración de corticoesteroides sistémicos e instruir otros modos de tratamiento y medidas apropiadas.

Sistema inmunológico

A los pacientes que reciben corticoesteroides y que están potencialmente inmunodeprimidos se les debe advertir del riesgo de exposición a ciertas infecciones (ej.: varicela, sarampión) y de la importancia de buscar ayuda médica si ocurre dicha exposición.

Sistema oftalmológico

Tras el uso de corticoesteroides intranasales en Suspensión, se han reportado muy pocos casos de aumento de la presión intraocular.

Se puede informar de trastornos visuales con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos (incluyendo los intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, debe considerarse su remisión a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de los trastornos visuales; esto puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central, que se han reportado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Salud sexual

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración intranasal de RYALTRIS® o de las respectivas monoterapias de clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona en la fertilidad humana.

La Olopatadina administrada a ratas macho y hembra en dosis orales de aproximadamente 810 veces la dosis humana diaria máxima recomendada por vía intranasal (MRHDID, por sus siglas en inglés) (sobre una base de mg/m² suponiendo un peso corporal humano de 60 kg) resultó en una disminución del índice de fertilidad y una reducción de la tasa de implantación. No se observaron efectos en la fertilidad en dosis de aproximadamente 100 veces la MRHDID sobre una base de mg/m².

El Furoato de Mometasona que se administró por vía subcutánea a ratas en dosis de aproximadamente 5 y 1 veces la MRHDID sobre la base del peso corporal y mg/m², respectivamente, no provocó un deterioro de la fertilidad

Reacciones adversas:

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos con RYALTRIS® fueron disgeusia, dolor de cabeza, epistaxis y molestias nasales. No se observaron nuevos hallazgos clínicamente significativos en comparación con solo clorhidrato de olopatadina o solo furoato de mometasona. El perfil de seguridad de RYALTRIS® es usual al que se observa con medicamentos intranasales de las mismas clases.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia	Común	Poco común	Raro	No se sabe
Clase de órgano de sistema				
Infección e infestaciones			Vaginosis bacteriana	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (sabor desagradable)	Mareos Dolores de cabeza Somnolencia	Letargo Migraña	
Trastornos de la vista			Visión borrosa Resequedad ocular Malestar en los ojos	Cataratas* Glaucoma* Aumento de la presión intraocular*
Trastorno del oído y del laberinto			Dolor de oído	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Malestar nasal	Resequedad nasal	Inflamación nasal Trastorno de la mucosa nasal Dolor orofaríngeo Estornudos Irritación de garganta	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Lengua adolorida	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		Fatiga		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			Laceración	

Reportado con el uso de corticosteroides.

Pueden producirse los efectos sistémicos de algunos corticoesteroides nasales, en particular cuando se administran en dosis altas durante períodos prolongados.

Se ha informado de retrasos en el crecimiento en niños que reciben corticoides nasales. El retraso en el crecimiento también puede ser posible en adolescentes.

Población pediátrica

En la población pediátrica (niños de 6 a 11 años), con dosis iguales a la mitad de las de la población adulta, la incidencia de los acontecimientos adversos registrados en un estudio clínico sobre rinitis alérgica estacional, los casos de disgeusia (1,3%), cefalea (1,3%), epistaxis (0,9%) y molestias nasales (0,9%) fueron comparables a los del placebo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, pues permite realizar un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo de éste. Se les pide a los profesionales de la medicina que informen de cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

Interacciones:

Resumen

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con RYALTRIS®. Se espera que las interacciones entre medicamentos de la combinación de olopatadina y furoato de mometasona reflejen las de los componentes individuales.

Olopatadina: Los estudios in vitro han demostrado que la olopatadina no inhibe las reacciones metabólicas en las que intervienen las isoenzimas del citocromo P-450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). La olopatadina está moderadamente unida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 55%). Estos resultados indican que es improbable que la olopatadina dé lugar a interacciones con otros medicamentos administrados concomitantemente.

Furoato de Mometasona: Los estudios demostraron que el furoato de mometasona se metaboliza principal y mayormente en el hígado de todas las especies investigadas y se somete a un metabolismo extenso a múltiples metabolitos sin que se detecten metabolitos importantes en el plasma. El furoato de mometasona es metabolizado por el CYP3A4.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar los efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides.

Debe evitarse el uso simultáneo de RYALTRIS® con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, ya que pueden producirse reducciones adicionales del estado de alerta y un deterioro adicional del rendimiento del sistema nervioso central.

Interacciones entre medicamentos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos enumerados en este cuadro se basan en informes o estudios de casos de interacción con otros medicamentos, o en posibles interacciones debido a la magnitud y gravedad previstas de la interacción (es decir, las que se identificaron como contraindicadas).

Cuadro 5 - Interacciones entre medicamentos establecidas o potenciales

Nombre propio/común	Fuente de prueba	Efecto	Comentario clínico
Inhibidores de CYP3A (ej.: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, productos que contienen cobicistat)	Estudio de caso	Tras la administración oral de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral aumentó y los niveles plasmáticos de cortisol aparentemente disminuyeron.	Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar tales efectos secundarios sistémicos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre pruebas de laboratorio y los medicamentos

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

Poblaciones especiales:

Mujeres embarazadas

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con RYALTRIS® o las respectivas monoterapias para el clorhidrato de olopatadina y el furoato de mometasona.

La Olopatadina no fue teratogénica en conejos y ratas en dosis orales de aproximadamente 1600 y 1200 veces la MRHDID respectivamente sobre una base de mg/m². Sin embargo, las ratas tratadas con una dosis de 120 veces o mayor y los conejos tratados con una dosis de 100 veces o mayor a la MRHDID en mg/m² durante la organogénesis mostraron una disminución en los fetos vivos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es un teratógeno en roedores y conejos. Se realizaron estudios teratológicos en ratas, ratones y conejos por vía oral, tópica (dérmica) y/o subcutánea. Al igual que con otros preparados de corticoesteroides nasales, el furoato de mometasona sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas, madres lactantes o mujeres en edad de procrear si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre, el feto o el niño. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser puestos en observación para prevenir el hipoadrenalismo.

Dado que los estudios en animales no siempre predicen las respuestas en seres humanos, RYALTRIS® debe utilizarse en las mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia materna

Se ha identificado Olopatadina en la leche de ratas lactantes tras la administración oral del medicamento.

Los glucocorticoesteroides se excretan en la leche humana.

Se desconoce si el clorhidrato/metabolitos de Olopatadina administrados por vía nasal o el monohidrato/metabolitos de Furoato de Mometasona se excretan en la leche materna humana. Las madres lactantes deben utilizar RYALTRIS® sólo si el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos potenciales para el infante.

Pediatría

Los corticoides intranasales pueden causar una reducción de la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se debe monitorear rutinariamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYALTRIS® en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

Consideraciones sobre dosificación

Se observa un alivio de los síntomas alérgicos nasales a los 15 minutos después de administrar RYALTRIS®. Sin embargo, dado que el efecto completo de RYALTRIS®

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depende de su uso regular, se debe instruir a los pacientes que realicen la inhalación nasal a intervalos regulares.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada de RYALTRIS® es de dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Niños (6 a 11 años de edad): La dosis recomendada de RYALTRIS® es un pulverización por fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Administración

Administre RYALTRIS® sólo por la ruta intranasal. Evite rociar RYALTRIS® en los ojos o la boca.

Agite bien el frasco antes de cada uso.

Preparado: Prepare RYALTRIS® antes del primer uso liberando 6 pulverizaciones. Cuando no utilice RYALTRIS® por 14 días o más, repita el proceso liberando 2 pulverizaciones o hasta que aparezca un vapor fino.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, la siguiente debe ser tomada en el momento preestablecido. No debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo.

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 asociación con fines de registro sanitario
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201168431

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que en la información allegada no se informa sobre estudios en los que se compare la asociación propuesta versus sus componentes por separado en la indicación rinitis alérgica perenne, lo cual lo considera necesario para juzgar la pertinencia de la indicación propuesta.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con respecto a la rintis estacional se solicita aclarar los resultados contradictorios sobre la eficacia de la asociación comparado con mometasona fumarato de forma independiente descritos en los estudios 301-301 y 301-304.

La sala condidera que la deferencia encontrada entre la asociación y la mometasona fumarato en el estudio 301-304 en el índice de síntomas nasales totales reflectivo (rTNSS) no es de relevacia clínica.

Por consiguiente, la sala considera asi mismo que debe allegar información adicional que permita despejar las dudas planteadas anteriormente.

3.1.4.4. MAXIGESIC 500 + 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20190000
Radicado : 20201182947
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Paracetamol (Acetaminofén) + 150 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado

Contraindicaciones:

- en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA).
- en pacientes con reacción de hipersensibilidad conocida a paracetamol, ibuprofeno, otros AINEs o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes con alcoholismo activo en forma de ingestión excesiva crónica de alcohol, ya que puede predisponerle a hepatotoxicidad (debido al componente del paracetamol).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgica después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- en pacientes con antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal asociados a un tratamiento anterior con AINEs.
- en pacientes con ulcera o hemorragia péptica activa o recurrente previa (dos o más episodios diferenciados de ulceración o sangrado comprobados).
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- en pacientes con trastornos de la formación de la sangre.
- durante el tercer trimestre de embarazo
- en pacientes menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

- Episodios trombóticos cardiovasculares
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos
- Pacientes de edad avanzada
- Efectos hematológicos
- Defectos de la coagulación
- Eventos gastrointestinales
- hipertensión
- Insuficiencia cardíaca
- Reacciones cutáneas graves
- Asma preexistente
- Efectos oftalmológicos
- Meningitis aséptica

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Posibles interferencias con pruebas analíticas
- Enmascaramiento de signos de infección
- Precauciones especiales

Reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones

Agudización de inflamaciones relacionadas con una infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución en la hemoglobina y el hematocrito.

Se han notificado trastornos hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin purpura) tras el uso de ibuprofeno, pero no necesariamente estuvieron relacionados con el fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpaticomiméticos. Se han notificado otras reacciones alérgicas, pero no se ha establecido una relación causal: enfermedad sérica, síndrome de lupus eritematoso, vasculitis de Henoch-Schonlein, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Entre los efectos adversos metabólicos se incluye la hipopotasemia.

Se han descrito efectos adversos metabólicos, incluida acidosis metabólica, después de una sobredosis masiva con paracetamol.

Ginecomastia, reacción hipoglucémica

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, cefalea, nerviosismo, depresión, insomnio, confusión, inestabilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre, coma, parestesia, alucinaciones, anomalías del sueño. Otras muy raras como estimulación paradójica, neuritis Óptica, alteración psicomotriz, efectos extrapiramidales, temblor y convulsiones.

Trastornos oculares

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha producido ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o alteraciones en la visión del color) pero suele revertir después del cese del tratamiento. Cualquier paciente con molestias oculares deberá someterse a una exploración oftalmológica en la que se incluyan campos de visión central.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acúfenos (en el caso de medicamentos con ibuprofeno)

Trastornos cardíacos

Edema, retención de líquidos.

Se han descrito palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras arritmias cardíacas. Se ha descrito la aparición de hipertensión e insuficiencia cardíaca en Asociación con el tratamiento con AINE.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Mayor espesor de las secreciones de las vías respiratorias.

Reactividad respiratoria, que incluye asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, molestias estomacales y vómitos, flatulencia, estreñimiento, ligera pérdida de sangre de origen digestivo, que puede provocar anemia en casos excepcionales.

Úlcera péptica/digestiva, perforación o hemorragia, digestiva, con síntomas de melena, hematemesis en ocasiones mortal, en especial en pacientes de edad avanzada. Se han descrito estomatitis ulcerosa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn tras la administración.

Con menor frecuencia se han observado gastritis y pancreatitis, esofagitis, formación de estenosis intestinales de tipo diafragma.

Trastornos hepatobiliares

Daño hepático, en especial durante el tratamiento prolongado, insuficiencia hepática. Función hepática anómala, hepatitis e ictericia. En caso de sobredosis, el paracetamol puede provocar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis y Daño hepáticos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea (incluida de tipo maculopapulosa), prurito, alopecia. Hiperhidrosis, purpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliante.

Reacciones bullosas, incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves. En casos excepcionales, pueden presentarse infecciones cutáneas graves y complicaciones de partes blandas durante una infección por varicela.

Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria, daño en el tejido renal (necrosis papilar), en especial con el tratamiento prolongado.

Nefrotoxicidad en diferentes formas, incluidos nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda y crónica. Posible aumento en el riesgo de carcinoma de células renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga y malestar.

Exploraciones complementarias

Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa y pruebas de la función hepática anómalas con paracetamol.

Aumento de creatinina y de urea en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfocinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento del recuento plaquetario, aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico

Interacciones:

Paracetamol

- Fármacos anticoagulantes (warfarina); puede precisarse una reducción de la dosis si se toman paracetamol y anticoagulantes durante un periodo prolongado.
- La absorción de paracetamol se incrementa con sustancias que aumentan el vaciado gástrico, como metoclopramida.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La absorción de paracetamol disminuye con sustancias que reducen el vaciado gástrico, como propanetelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- El paracetamol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol.
- El riesgo de toxicidad inducida por el paracetamol puede ser mayor en pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas como el alcohol y los anticonvulsivos.
- La excreción de paracetamol puede verse afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas cuando se administra con probenecid.
- La colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra en la hora posterior a la administración de paracetamol.
- Se ha descrito hepatotoxicidad intensa con dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes tratados con isoniazida sola o con otros fármacos para la tuberculosis
- Se ha producido hepatotoxicidad intensa después del uso de paracetamol en un paciente tratado con zidovudina y cotrimoxazol.

Ibuprofeno

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado digestivo
- Anticoagulantes, incluida warfarina: el ibuprofeno interfiere con la estabilidad del INR y puede aumentar el riesgo de hemorragias intensas y, en ocasiones, hemorragia mortal, en especial en el tubo digestivo. El ibuprofeno solo debería utilizarse en pacientes en tratamiento con warfarina si es absolutamente necesario y deberá realizarse un seguimiento estricto.
- El ibuprofeno puede reducir la eliminación renal y aumentar la concentración plasmática de litio.
- El ibuprofeno puede reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos y puede provocar nutrieis e hiperpotasemia en pacientes con estos tratamientos.
- El ibuprofeno reduce la eliminación de metotrexato.
- El ibuprofeno puede incrementar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El ibuprofeno puede incrementar el riesgo de hemorragia digestiva, en especial si se toma con corticosteroides.
- El ibuprofeno puede prolongar el tiempo de sangrado en pacientes tratados con zidovudina.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con probenecid, antidiabéticos y fenitoína.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con tacrolimus, ciclosporina, sulfonilureas, antibióticos quinolónicos e inhibidores de CYP2C9 (voriconazol, fluconazol).

No se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a un posible aumento de los efectos adversos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

La dosis habitual es de un comprimido (500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno) o dos comprimidos (1000 mg de paracetamol y 300 mg de ibuprofeno) cada seis horas, según sea necesario, hasta un máximo de seis comprimidos en 24 horas.

La dosis diaria Máxima recomendada es de 3000 mg de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.

Pacientes de edad avanzada

Si se considera necesario administrar un AINE, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible. Durante el tratamiento con AINE, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente para detectar la presencia de sangrado digestivo.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

No se precisan ajustes especiales de la dosis

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Se recomienda tomar este medicamento con un vaso lleno de agua.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 asociación con fines de Registro Sanitario
- Información para prescribir versión 01

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que en general no se justifica la asociación de analgésicos a dosis fija siempre y cuando pueda lograrse el efecto analgésico con uno de ellos independientemente. En algunos casos se puede justificar una asociación de analgésicos cuando se potencia el efecto analgésico, siempre que permita utilizar dosis mas bajas de cada uno de ellos y disminuya la probabilidad de efectos adversos. El producto propuesto por el interesado no se ajusta a las consideraciones anteriores, dado que emplea dosis plena de acetaminofén por toma, lo cuál hace innecesario la adición de otro analgésico.

3.1.4.5. TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA GOTAS

Expediente : 20158292
Radicado : 20191023201 / 20191121725
Fecha : 27/06/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada frasco por 10 mL contiene tramadol 100 mg / 1 ml + metoclopramida 4 mg / 1 ml

Forma farmacéutica: Gotas

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa
- Prevención de las náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes.
- Depresión respiratoria; estados asmáticos.
- Adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal.
- No administrarse en menores de 18 años.
- Ascitis.
- Toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico; depresión del sistema nervioso severo.
- Extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.
- Contraindicado en casos de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas psicotrópicas.
- Embarazo y lactancia.
- No administrar concomitantemente con inhibidores de la MAO o lo han recibido en los 14 días previos a este medicamento.
- Epilepsia no controlada.
- Evitar actividades que requieren ánimo vigilante.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal.
- Antecedente de discinesia tardía por neurolépticos o metoclopramida.
- Feocromocitoma.
- Epilepsia.
- Parkinson.
- Combinación con levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Antecedente de metahemoglobinemia con metoclopramida o deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa.
- Niños < 1 año por aumento del riesgo de reacciones extrapiramidales

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que consumen dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con el consumo concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o las drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que se potencia con el consumo concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumenta el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores,

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.

- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historiad de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticollis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas consumiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno: Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o TA irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología, y manejo de problemas médicos serios concomitantes.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión, o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculogiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativo, hipnótico o tranquilizante.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasiroxi, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumentado por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpamida sobre la motilidad GI.
- Metoclorpamida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mujeres y hombres mayores de 18 años

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005947 en el sentido de allegar estudios clínicos con la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación sin fines de Registro Sanitario

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, analizada la respuesta al auto allegada por el interesado recomienda negar el producto de la referencia dado que no da respuesta satisfactoria, no allega estudios

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con la asociación propuesta en la indicación solicitada. En su argumentación el interesado hace referencia a tres estudios en los que se administraron los principios activos por separado en ámbito peri-operatorio, de los cuales se concluye la no justificación de la asociación a dosis fija en razón del limitado beneficio versus los efectos adversos que se producen.

Por tanto la sala ratifica los conceptos emitidos en las Actas No. 04 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2., y No. 04 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.4.5.

Adicionalmente, la Sala no tiene dudas de la eficacia y seguridad del tramadol en su indicación analgésica y de metoclopramida en su indicación antiemética. Sin embargo, no hay evidencia de las ventajas de la utilización de la asociación a dosis fija; la Sala reconoce que hay evidencia de la utilidad de usar los dos fármacos por separado con ajuste individual de cada uno, ya sea para alivio del dolor o para contrarrestar el efecto adverso de náusea y vómito, cuando ocasionalmente se requiera en el manejo del dolor agudo.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1. PASEDOL SOLUCION ORAL

Expediente : 20190184
Radicado : 20201185033
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene 0.25 g de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Pasedol solución oral (Dimenhidrinato) esta indicado en la prevención y alivio de las náuseas, vómito y/o vértigo. Estos síntomas pueden estar asociados con situaciones clínicas como mareo por movimiento/equilibrio, radicación, recuperación pos operatoria, náuseas y vómito inducido por fármacos, enfermedad de Menière y trastornos laberínticos. La terapia parenteral está disponible cuando la terapia oral o rectal es inapropiada.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Pacientes que son hipersensibles al dimenhidrinato o a sus componentes (difenhidramina o 8-cloroteofilina) o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

Durante o en la dos semanas siguientes al tratamiento con algún inhibidos de la oxidasa monoamina.

Pacientes con glaucoma (ángulo estrecho)
Pacientes con enfermedad pulmonar crónica
Pacientes con hipertrofia prostática
Pacientes por debajo de 2 años de edad

Precauciones y advertencias:

Pasedol solución oral (Dimenhidrinato) puede producir sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos, tenga cuidado en pacientes con alergias. Inducirá somnolencia, a menudo una reacción deseable. Tenga precaución en pacientes con insuficiencia hepática, obstrucción del cuello de la vejiga, glaucoma con ángulo estrecho, hipertrofia prostática y retención urinaria.

Puede producir una hiperexcitación paradójica en pacientes pediátricos y ancianos. La sobredosis ha causado convulsiones, alucinaciones y muertes en bebés y niños pequeños. Un antiemético, puede enmascarar signos de sobredosis de otros medicamentos o síntomas de apendicitis.

Reacciones adversas:

Sistema nervioso: somnolencia (el más frecuente), sedación, disminución de la capacidad de reacción. Raramente cefalea, mareos, vértigo. Puede producir una excitación paradójica en niños (nerviosismo, insomnio, temblor, palpitaciones, delirio e incluso convulsiones).

Digestivos: náuseas (menos si se toma con alimentos), sequedad de boca y estreñimiento por efecto anticolinérgico. Raramente irritación gastrointestinal.

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia, extrasístoles, hipotensión, generalmente debidas a un exceso de dosis.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros: ocasionalmente disnea, dificultad para la micción visión borrosa, fotosensibilidad, erupción exantemática, dermatitis.

Interacciones:

Antidepresivos IMAO: prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos del dimenhidrinato. No debe utilizarse hasta dos semanas después de terminar un tratamiento con IMAO.

Depresores del SNC: puede potenciarse el efecto sedante si se toma junto alcohol, ansiolíticos, hipnóticos, opioides o antidepresivos tricíclicos.

Poblaciones especiales: No aplica

Vía de administración:

Oral (preferiblemente con alimentos o líquidos). Se recomienda tomar la primera dosis 1 – 2 horas antes de iniciar el viaje (no menos de media hora)

Dosificación y Grupo etario:

Menores de 2 años: no recomendado por falta de datos y seguridad

Entre 2 y 6 años, vía oral: 12.5 – 25 mg 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 75 mg cada 24 horas.

Entre 7 y 12 años, vía oral: 25 – 50 mg 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 150 mg cada 24 horas.

Mayores de 12 años, vía oral: 50 – 100 mg 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 400 mg cada 24 horas.

En vértigo de Menière: 50 – 100 mg cada 8 – 12 horas vía oral.

Condición de venta: Venta libre

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Ajustar la indicación:** para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento.
- **Presentar la dosificación con el equivalente en mL para facilitar la posología en pacientes pediátricos.**
- **Aclarar la solicitud teniendo en cuenta que la información farmacológica presentada en uno de los anexos hace referencia a otra forma farmacéutica (sobres unidosos) y una información para el usuario con un nombre comercial diferente al de la solicitud.**

3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración.

3.1.6.1. EPAPURE

Expediente : 20173208
Radicado : 20191231759 / 20201034715 / 20201058307 / 20201189991
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 1 g de Icosapentanoato de Etilo

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Epapure está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido eicosapentaenoico etil éster o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes más un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces

EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a EPAPURE y les aconsejará que suspendan EPAPURE y busquen atención médica si se produce alguna reacción.

Sangrado

EPAPURE se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron Icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con Icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Embarazo:

Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de Icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia:

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de EPAPURE de la madre y cualquier posible efecto adverso de EPAPURE sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de Icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con EPAPURE.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayo de resultados cardiovasculares

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir Icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 2% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en Icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con Icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo en base a datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo.

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a drogas.

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades.

Interacciones:

Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EPAPURE y anticoagulantes concomitantes y / o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

Rosiglitazona: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC o la C_{máx} de dosis única de rosiglitazona a 8 mg.

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco-fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S-warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

Atorvastatina: en un estudio de interacción farmacológica de 26 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina o 4-hidroxiatorvastatina cuando se administró juntamente con atorvastatina 80 mg / día en estado estacionario.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar EPAPURE

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., Diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda.

Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir EPAPURE, que debe continuar durante el tratamiento con EPAPURE.

La dosis diaria de EPAPURE es de 4 gramos por día; dos cápsulas de 1 gramo dos veces al día con comida.

Se debe recomendar a los pacientes que traguen las cápsulas de EPAPURE enteras. No rompa, triture, disuelva ni mastique las cápsulas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012415 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

-Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de registro sanitario.

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

Indicaciones:

Complemento de la dieta y estilo de vida saludable para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).

Contraindicaciones:

Epapure está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido eicosapentaenoico etil éster o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes más un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a EPAPURE y les aconsejará que suspendan EPAPURE y busquen atención médica si se produce alguna reacción.

Sangrado

EPAPURE se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron Icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con Icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Embarazo:

Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de Icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia:

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesidad clínica de EPAPURE de la madre y cualquier posible efecto adverso de EPAPURE sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de Icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con EPAPURE.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayo de resultados cardiovasculares

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir Icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 2% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en Icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con Icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo en base a datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo.

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a drogas.

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades.

Interacciones:

Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben EPAPURE y anticoagulantes concomitantes y / o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

Rosiglitazona: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC o la C_{máx} de dosis única de rosiglitazona a 8 mg.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Warfarina: en un estudio de interacción fármaco-fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S-warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

Atorvastatina: en un estudio de interacción farmacológica de 26 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina o 4-hidroxiatorvastatina cuando se administró juntamente con atorvastatina 80 mg / día en estado estacionario.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar EPAPURE

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., Diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda.

Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir EPAPURE, que debe continuar durante el tratamiento con EPAPURE.

La dosis diaria de EPAPURE es de 4 gramos por día; dos cápsulas de 1 gramo dos veces al día con comida.

Se debe recomendar a los pacientes que traguén las cápsulas de EPAPURE enteras. No rompa, triture, disuelva ni mastique las cápsulas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

3.1.6.2. CUPRIOR 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20190066

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20201183739
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de Trientina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Cuprior está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson en adultos, adolescentes y niños de 5 años o mayores, que no toleran el tratamiento con D-penicilamina.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Se recomienda precaución cuando se cambie el tratamiento desde otra formulación de trientina, ya que las dosis expresadas en forma de trientina como base pueden no ser equivalentes.

La trientina es un quelante que, según se ha demostrado, reduce los niveles séricos de hierro. En caso de anemia ferropénica pueden necesitarse suplementos de hierro, que deben administrarse a una hora diferente.

No se recomienda la combinación de trientina con zinc. Los datos disponibles sobre el uso concomitante son sólo limitados y no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas.

En pacientes tratados previamente con D-penicilamina se han notificado reacciones seudolúpicas durante el tratamiento posterior con trientina, si bien no es posible determinar si existe una relación causal con la trientina.

Vigilancia

Los pacientes tratados con Cuprior deberán permanecer en supervisión médica periódica y ser vigilados para hacer un control adecuado de los síntomas y los niveles de cobre con el fin de optimizar la dosis.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





El objetivo del tratamiento de mantenimiento es mantener los niveles séricos de cobre libre dentro de límites aceptables. El índice más fiable para vigilar el tratamiento es la determinación del cobre libre en suero, que se calcula a partir de la diferencia entre el cobre total y el cobre unido a la ceruloplasmina (el nivel normal de cobre libre en el suero suele ser de 100 a 150 microgramos/l).

La determinación de la excreción de cobre en la orina se puede realizar durante el tratamiento. La quelación induce un aumento de los niveles urinarios de cobre, por lo que este parámetro no siempre reflejará con precisión la sobrecarga de cobre en el organismo, aunque puede ser una medida útil del cumplimiento del tratamiento.

Al comienzo del tratamiento quelante puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos, incluido un deterioro neurológico, debido al exceso de cobre sérico libre durante la respuesta inicial al tratamiento. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario.

Poblaciones especiales

El sobretratamiento comporta un riesgo de déficit de cobre. Deben adoptarse medidas para vigilar las manifestaciones del sobretratamiento, en especial, cuando puedan cambiar las necesidades de cobre, por ejemplo, durante la gestación (ver sección 4.6) y en los niños; en estos casos se necesita un control adecuado de los niveles de cobre para garantizar un crecimiento y un desarrollo mental correctos.

Los pacientes con insuficiencia renal que reciban trientina deben permanecer bajo supervisión médica periódica para un control adecuado de los síntomas y de los niveles de cobre. También se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal en estos pacientes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia con trientina son las náuseas. Pueden producirse anemia ferropénica grave y colitis grave durante el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se han notificado con el uso de trientina para la enfermedad de Wilson.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuencia no conocida:</i> anemia ferropénica.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> náuseas. <i>Frecuencia no conocida:</i> duodenitis, colitis (incluida colitis grave).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> erupción cutánea, prurito, eritema. <i>Frecuencia no conocida:</i> urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis

Se han notificado casos ocasionales de sobredosis de trientina. En casos con hasta 20 g de trientina como base no se han notificado efectos adversos aparentes. Una sobredosis importante de 40 g de trientina como base produjo mareos autolimitantes y vómitos, sin que se notificaran otras secuelas clínicas ni anomalías bioquímicas significativas.

No existe antídoto para la sobredosis aguda de trientina.

El tratamiento excesivo crónico puede ocasionar un déficit de cobre y anemia sideroblástica reversible. El sobretratamiento y la eliminación del exceso de cobre se pueden vigilar utilizando los valores de excreción urinaria de cobre y de cobre no unido a la ceruloplasmina. Se necesita una estrecha vigilancia para optimizar la dosis o para adaptar el tratamiento en caso necesario

Interacciones:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Se ha observado que la trientina reduce los niveles séricos de hierro, posiblemente al disminuir su absorción, por lo que pueden necesitarse suplementos de hierro. Dado que el hierro y la trientina pueden inhibir mutuamente su absorción, los suplementos de hierro se deben tomar cuando hayan pasado al menos dos horas después de la administración de trientina.

Dado que la trientina se absorbe mal tras su administración oral y que el principal mecanismo de acción requiere su exposición sistémica, es importante tomar los comprimidos recubiertos con película con el estómago vacío como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y al menos con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche. De este modo se logra la máxima absorción de trientina y se reduce la probabilidad de que el medicamento se una a los metales en el tubo digestivo. No obstante, no se han realizado estudios de interacciones con alimentos, por lo que se desconoce la magnitud del efecto de los alimentos en la exposición sistémica a la trientina.

Pese a que no hay pruebas de que los antiácidos con calcio o magnesio alteren la eficacia de la trientina, es recomendable espaciar su administración.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento sólo debe iniciarlo un médico especialista que tenga experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Posología

La dosis inicial corresponderá habitualmente a la dosis más baja del intervalo y debe adaptarse posteriormente en función de la respuesta clínica del paciente.

La dosis recomendada está comprendida entre 450 mg y 975 mg (entre 3 y 6 comprimidos recubiertos con película y medio) al día en 2 a 4 dosis fraccionadas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se necesitan ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Existe poca información en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario un ajuste específico de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

La dosis inicial en los pacientes pediátricos es menor que en los adultos y depende de la edad y del peso corporal.

Niños de 5 años o mayores

La dosis está comprendida normalmente entre 225 mg y 600 mg (entre 1 comprimido y medio y 4 comprimidos recubiertos con película) al día en 2 a 4 dosis fraccionadas.

Niños menores de 5 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la trientina en niños menores de 5 años.

La forma farmacéutica en comprimidos no es adecuada para administración a niños menores de

5 años. Las dosis recomendadas de Cuprior se expresan en mg de trientina como base (es decir, no en forma de sal tetrahidrocloreto de trientina).

Forma de administración

Cuprior se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse con agua. El comprimido recubierto con película ranurado se puede dividir en dos mitades iguales, en caso necesario, para obtener una dosis más precisa o para facilitar la administración.

Es importante administrar Cuprior con el estómago vacío, como mínimo una hora antes o dos horas después de las comidas y, al menos, con una hora de diferencia con respecto a otros medicamentos, alimentos o leche.

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 concentración con fines de Registro Sanitario

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20201183739

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que de acuerdo al concepto emitido en el ACTA No. 18 DE 2020 numeral 3.1.12.10 debe allegar información clínica propia para el producto de la referencia teniendo en cuenta que corresponde a una nueva concentración de Trientina en sal tetraclohidrato, no incluida en normas.

3.1.6.3. VICK ZZZ JARABE

Expediente : 20190237
Radicado : 20201185832
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Procter & Gamble Colombia Ltda (P&G Colombia Ltda)

Composición: Cada 30 mL de jarabe contiene 50 mg Difenhidramina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Auxiliar en el insomnio ocasional. Inductor del sueño.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.
- Glaucoma
- Problemas respiratorios como enfisema, asma o enfermedad pulmonar crónica
- Dificultad para orinar debido al agrandamiento de la glándula prostática.
- Toma de medicamentos sedantes o tranquilizantes o toma de cualquier otro producto que contenga difenhidramina, incluso los que se usen en la piel.
- No se administre en niños de 12 años.

Precauciones y advertencias:

- No ingerir bebidas alcohólicas mientras toma este producto.
- Este medicamento puede causar visión borrosa y alterar el estado de alerta; por lo que, no lo use mientras conduce o maneja máquinas pesadas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pare, y consulte a su médico, si el insomnio persiste continuamente por más de 14 días. El insomnio puede ser un síntoma de enfermedad médica seria subyacente.
- No lo use durante el embarazo o lactancia.
- Este medicamento contiene Azul n.o 1, que puede producir reacciones alérgicas.
- No se deje al alcance de los niños.

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se administre simultáneamente con sedantes o tranquilizantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Tomar solo una dosis por día (24 horas)
- Adultos y niños de 12 años o más: 30 ml (50 mg) por vía oral 30 minutos antes de acostarse.
- No usar en niños menores de 12 años.
- No exceda la dosis establecida o la frecuencia de dosificación.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201185832

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no existe justificación para utilizar antihistamínicos como hipno-sedantes teniendo en cuenta el desfavorable balance riesgo beneficio, lo cual es confirmado, entre otros estudios, por una revisión sistemática publicada en 2015 y presentada por el interesado en la que los autores concluyen que medicamentos como la difenhidramina carecen de evidencia clínica robusta para soportar eficacia y seguridad en la indicación propuesta como inductor del sueño e insomnio ocasional.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1. BYDUREON BCISE EXENATIDA 2.35 MG SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20162033
Radicado : 20191074742
Intención No. : 2019003274
Fecha CR : 16/09/2020
Interesado : AztraZeneca Colombia S.A.S
Fabricante : Amylin Ohio LLC

Composición:

Cada dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2 mg Exenatida

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012715 la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la documentación de seguridad y eficacia aportada por el interesado para el producto Bydureon® BCise 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en Pen prellenado fue conceptuada en Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.5.1. Así mismo el producto de la referencia cuenta con una evaluación farmacológica aprobada mediante resolución 2018044150 del 12 de Octubre de 2018, por lo cual el interesado puede continuar con el proceso de solicitud de registro sanitario.

Adicionalmente se aclara que la concentración correcta es: Cada Pen-prellenado proporciona una dosis de 2 mg en 0,85 mL y en la norma debe expresarse como: 2 mg por vial de 0,85 mL.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.2. DOXORRUMAL

Expediente : 20145606
Radicado : 20181103258 / 20191194594 / 20201138103
Fecha CR : 2/09/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Kemex.

Composición: Cada mL contiene 2 mg de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008922, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanotario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en la respuesta a auto con Radicado 20191194594 del 03/10/2019 y recurso de reposición con Radicado 20201138103 de 10/08/2020, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la necesidad de presentación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo y estudio in vitro para el producto DOXURRUMAL SUSPENSIÓN INYECTABLE (LIPOSOMAL) teniendo en cuenta los lineamientos de la Resolución 1124 del 2016 y guías internacionales para esta molécula.

Lo anterior teniendo en cuenta que:

1. El producto de la referencia corresponde a la forma farmacéutica suspensión inyectable (liposomal) y que por el mecanismo de liberación requiere estudios de bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en el numeral 5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016:
“5. Cuándo son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados a excepción de los casos discutidos en la sección 4, todos los productos multifuente deben demostrar equivalencia frente al producto de la referencia. Los estudios deben llevarse a cabo utilizando el producto destinado a la comercialización (ver también la sección 7.3).
5.1. Estudios in vivo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para ciertos IFA(s) y formas de dosificación, la documentación de equivalencia in vivo se considera especialmente importante, ya sea a través de un estudio farmacocinético de biodisponibilidad (BO) comparativa [bioequivalencia (BE)], un estudio farmacodinámico comparativo o un ensayo clínico comparativo. La demostración de bioequivalencia (BE) in vivo es necesaria cuando hay un riesgo de que posibles diferencias en la biodisponibilidad (BO) pueden resultar en falta de equivalencia terapéutica (2). A continuación se presentan algunos ejemplos:

- a. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 10;
 - b, Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar sistémicamente (tal como parches transdérmicos, supositorios, goma de mascar de nicotina, el gel de testosterona y anticonceptivos insertados en la piel);
 - c. Los productos farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 10 (...).” subrayado fuera de texto.
2. Se aclara que la norma no exige de estudios de bioequivalencia a la forma farmacéutica suspensión inyectable. El numeral 4 (CUANDO NO SON NECESARIOS LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA) del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, literal a), aplica solo para forma farmacéutica parenteral como solución acuosa. Adicionalmente, el producto farmacéutico de la referencia corresponde a una suspensión inyectable de acuerdo con el método de fabricación allegado por el interesado (Doxorubicina encapsulada en liposomas) y por lo tanto debe demostrar seguridad y eficacia de esta forma de liberación. Tenga en cuenta que Doxorubicina tiene efectos cardiotóxicos y para evitarlo se debe encapsular en un liposoma en suspensión, a su vez esto puede afectar el comportamiento farmacocinético del fármaco. Por lo anterior no debe entenderse que este tipo de liberación es equivalente a un parenteral en solución acuosa, como lo indica el numeral 4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. A nivel internacional las agencias reguladoras de referencia para Colombia exigen la presentación de estudios de bioequivalencia para formas farmacéuticas suspensión inyectable. Para el caso específico del producto de la referencia se encuentra disponible una guía de la FDA que proporciona

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendaciones para el desarrollo de estudios de bioequivalencia de ésta molécula y forma farmacéutica en mención.

**3.1.7.3. NEXTINIB® 100MG TABLETAS RECUBIERTAS
NEXTINIB® 400MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20135174
Radicado : 2017148664 / 2017149546 / 20181255310
Fecha CR : 31/10/2019
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg y 400 mg de Imatinib.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012212 emitido mediante Acta No. 09 del 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Negar el estudio de bioequivalencia para el producto Imatinib 400 mg tabletas recubiertas fabricado por Shilpa Medicare Limited, India frente al producto de la referencia Glivec de Novartis Pharma de Alemania, por cuanto el centro donde se realizó el estudio no se encontraba certificado por agencias de referencia referidas en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016.**
2. **Negar el estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis del producto Imatinib 100 mg tabletas recubiertas fabricado por Shilpa Medicare Limited, India, dado que el interesado no allega la información requerida sobre la validación de la metodología analítica a cada uno de los pH establecidos en la resolución 1124 de 2016 y los registros instrumentales de los perfiles de disolución allegados.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.4. LEVOTIROXINA 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20027645
Radicado : 20201149289
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Este trámite está condicionado al CONCEPTO final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20201149393 expediente 19985888 producto Levotiroxina 100 mcg Tabletas.

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
2. **Allegar soportes del anexo 3 (hoja de datos primarios) correspondiente a cada informe de validación allegado. Lo anterior teniendo en cuenta que se hace referencia de estos anexos en los folios 235, 365, 496, 628 sin embargo no se encuentra información adjunta.**
3. **Allegar los respectivos soportes que justifiquen que la cantidad más baja de analito (límite inferior de cuantificación) medido en las muestras de los perfiles de disolución (pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad) fueron**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



determinados con precisión y exactitud aceptables bajo condiciones experimentales establecidas.

4. Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.
5. Allegar resultados del parámetro de robustez en las validaciones analíticas allegadas.

3.1.7.5. LEVOTIROXINA 50 MCG TABLETAS

Expediente : 19985993
Radicado : 20201149304
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20201149393 expediente 19985888 producto Levotiroxina 100 mcg Tabletas.

1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. **Allegar soportes del anexo 3 (hoja de datos primarios) correspondiente a cada informe de validación allegado. Lo anterior teniendo en cuenta que se hace referencia de estos anexos en los folios 235, 365, 496, 628 sin embargo no se encuentra información adjunta.**
3. **Allegar los respectivos soportes que justifiquen que la cantidad más baja de analito (límite inferior de cuantificación) medido en las muestras de los perfiles de disolución (pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad) fueron determinados con precisión y exactitud aceptables bajo condiciones experimentales establecidas.**
4. **Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.**
5. **Allegar resultados del parámetro de robustez en las validaciones analíticas realizadas.**

3.1.7.6. LEVOTIROXINA 75 MCG TABLETAS

Expediente : 20027702
Radicado : 20201149367
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 75 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20201149393 expediente 19985888 producto Levotiroxina 100 mcg Tabletas.

1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
2. Allegar soportes del anexo 3 (hoja de datos primarios) correspondiente a cada informe de validación allegado. Lo anterior teniendo en cuenta que se hace referencia de estos anexos en los folios 235, 365, 496, 628 sin embargo no se encuentra información adjunta.
3. Allegar los respectivos soportes que justifiquen que la cantidad más baja de analito (límite inferior de cuantificación) medido en las muestras de los perfiles de disolución (pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad) fueron determinados con precisión y exactitud aceptables bajo condiciones experimentales establecidas.
4. Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.
5. Allegar resultados del parámetro de robustez en las validaciones analíticas realizadas.

3.1.7.7. LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19985888
Radicado : 20201149393
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.**
2. **Tenga en cuenta que a futuro no será aceptada la ampliación de tamaño de lotes industriales para el producto LEVOTIROXINA 100 mcg Tabletas sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
3. **Allegar protocolo con las respectivas firmas de aprobación de investigador y patrocinador. Numeral 6.1.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
4. **Allegar resultados de las pruebas de Laboratorio practicadas a los participantes del estudio de Bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en el protocolo del estudio, numeral 8.6 Evaluación Clínica y Exámenes Complementarios en la Selección y al Finalizar el Estudio. Numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
5. **Allegar resultados de parámetros farmacocinéticos al punto de muestreo de 72 horas. Tenga en cuenta que la recolección de las muestras de sangre debe llevarse a cabo hasta 72 horas después de la administración. Numeral 7.1.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
6. **De acuerdo con lo propuesto en el protocolo el interesado debe allegar registro de CRF para todos los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia.**
7. **Allegar resultado de la potencia estadística obtenida para los parámetros farmacocinéticos principales evaluados en el estudio de bioequivalencia.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.8. LEVOTIROXINA 125 MCG TABLETAS

Expediente : 20030709
Radicado : 20201150059
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica
Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Este trámite está condicionado al CONCEPTO final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20201149393 expediente 19985888 producto Levotiroxina 100 mcg Tabletas.
2. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
3. Allegar soportes del anexo 3 (hoja de datos primarios) correspondiente a cada informe de validación allegado. Lo anterior teniendo en cuenta que se hace referencia de estos anexos en los folios 235, 365, 496, 628 sin embargo no se encuentra información adjunta.
4. Allegar los respectivos soportes que justifiquen que la cantidad más baja de analito (límite inferior de cuantificación) medido en las muestras de los perfiles de disolución (pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad) fueron determinados con precisión y exactitud aceptables bajo condiciones experimentales establecidas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. **Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.**
6. **Allegar resultados del parámetro de robustez en las validaciones analíticas realizadas.**

3.1.7.9. LATEFA®

Expediente : 20071501
Radicado : 20201151084
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica y estadística del estudio (*AnaCipher Clinical Research Organisation*), se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Aclarar cuál es el centro en el cual se desarrolló la etapa analítica del estudio *Veeda Clinical Research Pvt. Ltd. Rev. Sur. No. 12/1, Insignia, Corporate House, Nr. Grand Bhagvati Hotel, Sindhu Bhavan Road, S. G. Highway, Bodakdev, Ahmedabad, Gujarat, 380054, India.* (para Efavirenz) y *Veeda***

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clinical Research Pvt. Ltd. 1st Floor, VEDANT Complex, Nr. Y.M.C.A. Club, S.G.Highway Road, Vejalpur, Ahmedabad 380 051, Gujarat (para Lamivudina y Tenofovir) como indica el folio 1692, 2644 y 2767 del Dossier ó Veeda Clinical Research Pvt. Ltd Shivalik Plaza-A, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad – 380 015, India correspondiente al certificado allegado en el folio 1571. En base a esto allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa analítica del estudio, se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 no contempla certificaciones de centros expedidas por la OMS, adicionalmente que el certificado presentado es del año 2007 y el estudio fue conducido en el año 2016.

3. **Aclarar el tamaño de lote industrial solicitado para registro del producto, el folio 49 indica 2200000. Aclarar si el lote evaluado en el estudio se trata de un lote piloto o industrial ya que en el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) se indica que el lote evaluado E161448 tiene un tamaño de 160000 tabletas y corresponde a un lote industrial. Tenga en cuenta lo establecido en el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016 *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”***
4. **Allegar los certificados de análisis de los estándares (IFAs y Estandares Internos) a los que se hace referencia en los Reportes Bioanalíticos de Efavirenz; Tenofovir y Lamivudina.**
5. **Aclarar los motivos que justifican porque el primer ensayo de estabilidad de estabilidad a corto plazo de las soluciones stock no se dio cumplimiento a los criterios de aceptación establecidos por la validación (FOLIO 3193-3194).**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Allegar carta que certifique el producto evaluado en el estudio in Vivo es idéntico al producto solicitado en el trámite de registro (MODIFICACIÓN).

**3.1.7.10. NOVAFLEX® 60MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA
NOVAFLEX® 30MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA**

Expediente : 20083249 / 20084575
Radicado : 20201151588
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición:

- Cada cápsula de liberación retardada contiene 60 mg de Duloxetina Base
- Cada cápsula de liberación retardada contiene 30 mg de Duloxetina Base

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada (cápsula con cubierta entérica)

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

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

- 1. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado en formato word editable.**
- 2. Dado que el interesado manifiesta que el producto es comercializado en Estados Unidos, allegar CVL o CPP que incluya formula cualicuantitativa e información sobre fabricante.**
- 3. Considerando que los estudios fueron realizado en 2012, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco y que el producto evaluado en los estudios de Bioequivalencia es exactamente igual al presentado para su registro.

Estudio de Bioequivalencia In Vivo en condiciones de Ayuno para duloxetine clorhidrato 60mg capsulas de liberación retardada:

4. Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
5. Numero de sujetos: Aclarar porque acorde con el protocolo debían ser reclutados 46 sujetos y en el estudio solo fueron enrolados 40. Se solicita al interesado allegar información que soporte el coeficiente de variación intrasujeto utilizado para la determinación del tamaño de muestra (Estudios previos o datos publicados). Adicionalmente aclarar la potencia final del estudio.
6. Aclarar cuál fue la potencia y el CV% intrasujeto del estudio para C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} ya que los datos presentados en la tabla 12 (folio 283), Tabla 2 (folio 242) no son coincidentes entre sí.
7. Se solicita allegar una copia legible de los folios 177-196, correspondientes al reporte del programa estadístico, los enunciados de las tablas no son claros y algunos datos se encuentran borrosos.
8. Allegar los ensayos de estabilidad del analito en condiciones de congelación-descongelación, en plasma a largo plazo en condiciones de congelamiento y de las soluciones stock del analito y del estándar interno a corto plazo en temperatura ambiente. Estas no se encuentran en el folio 1635 informado en el formato.
9. Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación de la metodología bioanalítica (mínimo 20%), los allegados en el dossier se encuentran borrosos y corresponden a menos del 20%.

Estudio de Bioequivalencia In vivo en condiciones de alimentación para duloxetine clorhidrato 60mg capsulas de liberación retardada:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10. Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
11. Numero de sujetos: Aclarar porque si el protocolo indica que debían ser reclutados 46 sujetos, fueron enrolados 40 sujetos en el estudio. Se solicita al interesado allegar información que soporte el coeficiente de variación intrasujeto utilizado para la determinación del tamaño de muestra (Estudios previos o datos publicados).
12. Se solicita al interesado allegar nuevamente una copia legible de los folios 994-1013, correspondientes al reporte del programa estadístico, los enunciados de las tablas no son claros y algunos datos se encuentran borrosos.

En cuanto en los estudios In Vitro: Pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones, para duloxetine clorhidrato 30mg capsulas de liberación retardada:

13. Allegar el valor de F2 con su respectivo cálculo para los perfiles de disolución comparativa entre Duloxetine Clorhidrato liberación Retardada 60mg y Duloxetine Clorhidrato Liberación Retardada 30mg en el medio de disolución: 0.1N HCl seguido por Buffer de fosfato pH 6.8 (Tabla 5.3.1.3-5 y Figura 5.3.1.3-4 Folios 1715 y 1716); teniendo en cuenta lo establecido por la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.3.2.2. “Para los comprimidos de liberación retardada, para una serie de dosis de un producto multifuente, donde las dosis son proporcionalmente similares a la formulación estudiada in vivo, se puede conceder una bioexención para una concentración menor si demuestra que los perfiles de disolución son similares ($f_2 \geq 50$), en las condiciones de prueba recomendadas para el producto de liberación retardada, por ejemplo, ensayo de disolución en medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas, seguido por disolución a pH 6,8”
14. Allegar los datos primarios de los ensayos de disolución presentados para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los Tiempos de muestreo.
15. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto Test Duloxetine Clorhidrato Capsulas de Liberación retardada 30 mg

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lote 1140211 Fabricado por Alkem Laboratories Limited. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

- 16. Allegar los respectivos soportes cromatográficos del estudio In Vitro (mínimo 20%)**
- 17. Con fines de Bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa. Por favor allegar los ensayos de Linealidad (que abarque desde una concentración inferior a la más baja concentración esperada hasta una concentración mayor de la concentración más alta durante la liberación), precisión intermedia y Robustez, indicar límite inferior de cuantificación. Adicionalmente allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- 18. Justificar porque no fue realizado el ensayo de linealidad en la metodología analítica.**
- 19. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados en la validación de la metodología analítica.**
- 20. Tenga en cuenta que la aprobación del estudio In vitro está condicionada a la aprobación de los estudios In vivo. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.**

3.1.7.11. NEXTIDINA® 100 MG

Expediente : 20143426
Radicado : 20181070257 / 20191075421
Fecha CR : 23/09/2020
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Azacitidina polvo liofilizado para inyección fabricado por Shilpa Medicare Limited Telangana, India frente al producto de la referencia Vidaza de Celgene.

3.1.7.12. DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 100 MG

Expediente : 20187895
Radicado : 20201156752
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Aizant Drugs Research Solutions Private.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.

En cuanto al estudio In vivo:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Las cartas allegadas en los folios 1942 y 1943 “QUALITY ASSURANCE STATEMENT”, corresponden a las auditorías internas del centro y no son emitidas por una autoridad sanitaria de referencia.
3. Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación metodología bioanalítica (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
4. Allegar el soporte bibliográfico, estudio previo o datos publicados que soporte el Coeficiente de variación utilizado para la determinación del tamaño de muestra y que justifique el diseño replicado del estudio.

3.1.7.13. DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 70 MG

Expediente : 20188738
Radicado : 20201168016
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

En cuanto las pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones para la bioexención de la concentración de 70mg:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto test Dasatinib Tabletas 70mg fabricado por Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre producto test y producto comparador (biolote) es de 5%.
2. Justificar el uso del tensoactivo Triton X-100, en los perfiles de disolución allegados donde se utilizó como medio de disolución a pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100 y a pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100. Tenga en cuenta lo establecido por la Resolución 1124 Numeral *“Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensoactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.”*
3. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20%) de los ensayos de disolución comparativos presentados: 0.1N HCl, pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100 y pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100. Allegar los soportes cromatográficas (minimo el 20%) de la validación analítica.
4. Ampliar la información y aclarar porque no se realizó el ensayo de Exactitud en la validación de la metodología analítica a pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100 (FOLIO 15762). Adicionalmente tenga en cuenta que no se cumple el criterio de aceptación establecido por la validación para el ensayo de precisión (FOLIO 15762).
5. Allegar el Certificado de análisis del estándar de Dasatinib empleado en la validación del método analítico.
6. Allegar la Validación a pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100. La misma no se evidencia en el Dossier.
7. Allegar los perfiles comparativos de disolución entre Dasatinib Tabletas 100mg (biolote) y 70mg Fabricado por Aizant Drug Research Solutions a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 **EN AUSENCIA DE SURFACTANTE** con los respectivos soportes cromatograficos del estudio (minimo el 20%) en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016, temperatura: $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tenga en cuenta que el volumen de medio de disolución debe ser 900mL o menos y no 1000mL por ello se solicita nuevamente allegar los perfiles de disolución a pH 1,2.

8. Allegar la validación de la metodología analítica completa a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 **EN AUSENCIA DE SURFACTANTE**, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
9. Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20201156752. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.14. ALBAVIR® TABLETAS

Expediente : 20041008
Radicado : 2017026738 / 20201014621
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Mylan Laboratories Limited
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir Base + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013532 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Dado que el estudio In vivo fue realizado en el año 2007, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
2. Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Lo presentado en el dossier corresponde al Reporte Bioanalítico (Folios 543-591) y a las especificaciones del producto (601-655) pero no a la validación de metodología bioanalítica.
3. Allegar los cromatogramas correspondientes al estudio de Bioequivalencia In vivo (mínimo 20%).
4. Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” en formato Word editable.

3.1.7.15. LEVIPIL® 1 G

Expediente : 20080279
Radicado : 20201160064
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Química Fina S.A
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Allegar el cálculo de F2 para los perfiles de disolución comparativos a pH 1.2, 4.5 y 6.8 según lo establecido en la resolución 1124 de 2016 “Si tanto el producto de prueba (test) como el de referencia (comparador) muestran más 85% de disolución en 15 minutos los perfiles son considerados similares (no se requieren cálculos). De lo contrario es necesario calcular la similitud de los perfiles de disolución comparativos”**

Tenga en cuenta que:

Acorde con los datos presentados en las Tablas 4 y 5 del estudio el Producto de Referencia muestra menos 85% de disolución en 15 minutos, por lo cual SI es necesario el cálculo de F2.

De acuerdo con la Tabla 6 del estudio presentado tanto producto Test como Referencia muestran menos del 85% de disolución en 15 minutos, por lo cual SI es necesario el cálculo de F2.

La conclusión presentada en el Resumen del estudio no es coherente con los datos mostrados en las Tablas 4, 5 y 6

2. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
3. **Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa a los 3 pH's (1.2, 4.5 y 6.8) y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
4. **Allegar los soportes cromatográficos del estudio in Vitro (minimo el 20%).**
5. **Indicar el tamaño de Lote del producto evaluado en estudio In vitro. Aclarar si corresponde a un Lote piloto o Industrial.**
6. **Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado adecuadamente y en formato Word editable incluyendo la información solicitada aquí.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.16. LEVETIRACETAM 500 MG TAB

Expediente : 20120803
Radicado : 20181140744 / 20191163641
Fecha CR : 18/09/2020
Interesado : Fundación Instituto Neurológico de Antioquia INDEA
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019027635 la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia que en el recurso de reposición con radicado No. 20191163641 del 25 de agosto de 2019 en el cual se solicita revocar la decisión del desistimiento tácito, no se allega información técnica de soporte para dar respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 33 de 2019 SEM numeral 3.1.7.4., por lo cual la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Levetiracetam 500mg tableta recubierta, fabricado por Claripack S.A., de Colombia comparado frente al producto de referencia Keppra® 500mg levetiracetam tableta recubierta, fabricado por UCB Pharma S.A., de Bélgica.

3.1.7.17. VENOXOR 150 MG

Expediente : 20023112
Radicado : 20191044312 / 20191196128
Fecha CR : 10/03/2020
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia S.A
Fabricante : Pharmaten S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150 mg de Venlafaxina

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008781 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.34, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.34., en los cuales se solicita la presentación de los estudios en condición de ayuno y en estado estacionario, de acuerdo con los numerales 7.1.4 y 7.1.3 de la Resolución 1124 de 2016 respectivamente; la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Venoxor, Venlafaxina 150 mg cápsula de liberación prolongada, fabricado por Pharmathem S.A., de Grecia, frente el producto de referencia Effexor® XR Venlafaxina 150mg cápsula de liberación prolongada, fabricado por Wyeth Hellas Ltd., de Grecia.

3.1.7.18. CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20155788
Radicado : 20181257380 / 20201036587
Fecha CR : 12/06/2020
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012774 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.7.19. ETITAM® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20063449
Radicado : 20191169750 / 20201137554
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Brainpharma S.A.S
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.28, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.28., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Etitam® levetiracetam 500 mg, fabricado por Jubilant Life Sciences Limited - India., comparado frente al producto de referencia Keppra® 500 mg levetiracetam tabletas, fabricado por UCB Pharma S.A., de Belgica.

3.1.7.20. ETITAM® 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20063447
Radicado : 20191169708 / 20201134281
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Brainpharma S.A.S

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.27, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.27., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Etitam® levetiracetam 1000 mg, fabricado por Jubilant Life Sciences Limited - India., comparado frente al producto de referencia Keppra® 1000 mg levetiracetam tabletas, fabricado por UCB Pharma S.A., de Belgica.

3.1.7.21. PRELUDYO 150 MG

Expediente : 20020744
Radicado : 20191065249 / 20201150126
Fecha CR : 09/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005839 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención para el producto Preludio® Pregabalina 150mg cápsula dura, fabricado por Tecnoquímicas S.A., de Colombia, evaluado frente a Lyrica® Pregabalina 150mg cápsula dura, fabricado por Orion Pharma de Finlandia.

3.1.7.22. ANASTROZOL 1 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20039756
Radicado : 2017012801 / 20201135526
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Salutas Pharma GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005812 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.1 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovacion del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 23 de 2019 SEM numeral 3.1.7.1, en los cuales se solicita allegar información de la evaluación del efecto matrix, la prueba de contaminación por arrastre, la evidencia cromatográfica de la validación y del estudio *in vivo*, el soporte de Buenas Prácticas Clínicas y Analíticas del centro en el cual se desarrolló el estudio, ni la evidencia de que la formulación o el proceso de fabricación se encuentran inalterados; la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto anastrozol 1 mg tableta recubierta, fabricado por Salutas Pharma GMBH de Alemania, comparado frente al producto de referencia Arimidex® 1 mg anastrozol tabletas recubiertas, fabricado por UCB Pharma S.A., de Belgica.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.23. LINALIDO® 25 MG CAPSULAS

Expediente : 20177578
Radicado : 20201040978
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

1. Allegar el poder del solicitante Seven Pharma Colombia S.A.S por cuanto en el formato de solicitud indica no tener, adicional la autorización del patrocinador del estudio de bioequivalencia para presentarlo ante el Invima

Estudio in vivo en ayuno para la concentración de 25 mg

2. Allegar soportes de la obtención del principio activo lenalidomida, esto por la información donde indica que Hetero Labs Limited produce consistente la forma H1 del principio activo Lenalidomida, allegar la autorización de la agencia reguladora que le acredite dicha actividad. Se recomienda al grupo de registro hacer lo correspondiente a calidad para el principio activo.
3. Cuál fue el Coeficiente de variación que se utilizó para el cálculo de los voluntarios.
4. Aclarar cuál es el volumen de inyección porque presentan 10 µL y 20 µL en la validación y procedimiento de análisis.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Allegar soporte cromatográfico e información del procedimiento, pesos tratamiento de las muestras para la realización de la precisión intermedia en días diferentes.
6. Aclarar comportamiento del cromatograma de la muestra 0718-17-SUB 1038_1039_056 indicando a que corresponde la señal con tiempo de retención de 1,16 minutos presentado en el folio 6869, adicional los cromatogramas de los folios 7852, 7854.
7. Allegar la estabilidad de la muestra en el periodo transcurrido desde la toma de la muestra del voluntario hasta el análisis, en el informe allega una estabilidad máximo de 123 horas, la cual no es soporte para el periodo solicitado.
8. Allegar evidencia de la póliza de seguro que tuvieron los participantes en el estudio.

Para los Perfiles de disolución para aplicar a bioexención por proporcionalidad para las concentraciones de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg de lenalidomida Tableta debe:

1. Tener en cuenta que debe cumplir los requerimientos que se le exigen para el estudio in vivo realizado con la concentración de 25mg y tener CONCEPTO de aprobación del estudio por parte de la Sala Especializada de Medicamentos, es condición para optar a bioexención por proporcionalidad de la dosis.
2. Allegar la declaración firmada donde se evidencie que los productos test de las concentraciones de 5g, 10mg, 15 mg, 20mg y 25mg de Lenalidomida tableta de liberación inmediata son idénticos a los productos farmacéuticos que presenta para su registro.
3. Allegar los soportes cromatográficos (20% del total obtenidos) de la validación de los perfiles de disolución deben ser representativos de todas las pruebas.
4. Allegar los cromatogramas (20% del total obtenidos) de los perfiles de disolución de cada concentración del producto (5mg, 10mg, 15mg y 20 mg)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

**3.1.7.24. METFORMINA 1 g TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA
METFORMINA 500 mg TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20157290
Radicado : 20191003432
Intención No. : 2018001127
Fecha CR : 16/09/2020
Interesado : MSN Laboratories Private Limited
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1 g de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

- 1. Allegar certificado del centro de donde se desarrolló el estudio en cumplimiento del artículo 5 de la resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





2. **Aclarar por qué Indica que no aplica la información en el ítem de terminación del estudio en el numeral 9.2 de los informes en ayuno y postprandial, tenga en cuenta que es información necesaria según la resolución 1124 de 2016.**
3. **Aclarar la identificación de los participantes del reporte pre y post-clínicos del estudio en ayuno y posprandial, por cuanto son diferentes frente a la identificación que se le asignó en el estudio, y no se encontró información de equivalencia entre los mismos, como se evidencia en las páginas 111 y 116 de 129 del informe en ayuno.)**
4. **Allegar la técnica analítica donde se evidencie condiciones analíticas y preparación de las muestras.**
5. **Allegar la evidencia de aceptación del comité de ética firmado postprandial.**
6. **Allegar los consentimientos firmados por los participantes.**
7. **Allegar evidencia cromatográfica del estudio en ayuno 20% del total obtenido, los cromatogramas obtenidos deben contener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, volumen inyectado, fecha de realización del análisis, etc.**
8. **Allegar la estabilidad de las muestras durante el periodo transcurrido desde el momento que se toma la muestra del participante hasta el momento del análisis y bajo las condiciones a las cuales fueron expuestas, por cuanto la información allega no cubre el periodo total.**

Para el producto Metformina 500 mg tableta de liberación prolongada:

9. **Tenga en cuenta que el concepto para el producto Metformina de 500mg tableta de liberación prolongada está condicionado con la aprobación del estudio in vivo para bioequivalencia del producto Metformina de 1000mg tableta de liberación prolongada; por cuanto está presentando solicitud por bioexención basado por proporcionalidad de dosis.**
10. **Allegar la validación de la técnica analítica utilizada para los perfiles de disolución, tenga en cuenta que esta debe ser realizada previo a la realización**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

de los perfiles de disolución del producto, dando cumplimiento con lo establecido de la resolución 1124 de 2016.

11. Allegar los Perfiles de disolución a los pH que se establece en la resolución 1124 de 2016 para el producto Metformina de 500mg.

12. Allegar soportes de calificación de los equipos utilizados para los análisis de los perfiles de disolución.

**3.1.7.25. XAROBAN® 20 RIVAROXABÁN 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
XAROBAN® 15 RIVAROXABÁN 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20186442
Radicado : 20201132963
Fecha CR : 24/08/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Rivaroxaban
- Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

- 1. Allegar validación completa para la determinación in vitro del Rivaroxaban, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





de la validación (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.

2. Allegar certificado de calidad de los medicamentos test rivaroxabán 20mg lote 64243 y rivaroxabán 15mg lote 64246 y del medicamento referencia Xarelto 20mg rivaroxabán lote BXKSEZ.
3. Allegar copia actualizada del certificado de buenas prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de las etapa clínica y analítica del centro Investigación Farmacológica y Biofarmaceutica – IFaB y copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo código RVR-89-ASF, en el cual se realizó la determinación del analito rivaroxabán en condición de sujetos alimentados.
4. Allegar hoja de vida de la responsable de la fase estadística del estudio con código RVR-89-ASF, Dra. Lucia Zambrano Tapia.
5. Allegar informe de validación completo para la determinación in vivo del Rivaroxaban, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 7.5 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.26. HENOXABAN (RIVAROXABAN) 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20187414
Radicado : 20201149674
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1. Aclarar cómo fue realizada la validación del parámetro Límite de cuantificación del Rivaroxaban en la validación in vitro descrita en el Reporte No. DVR/2017/248/00.
2. Allegar certificado actualizado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de las etapas clínica y analítica de Macleods Pharmaceuticals Limited.
3. Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las 2576 muestras de plasma humano evaluadas en el estudio in vivo con código BEQ-2308-RIVA-2017 con el fin de evitar la confusión o contaminación. Allegar Procedimiento Operativo Estándar donde se describa la identificación de las muestras de estudios bioanalíticos.
4. Aclara cómo fue realizada la evaluación del parámetro Límite de detección de los analitos Rivaroxaban y Ribaroxaban D4 en la validación in vivo reportada con el código BEQ-2308-RIVA-2017.
5. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la validación in vivo de los parámetros: selectividad, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto matriz, estabilidad del analito en matriz biológica y estabilidad del analito en soluciones stock y soluciones de trabajo.

3.1.7.27. GENIB (GEFITINIB)

Expediente : 20166038
Radicado : 20191128068
Fecha CR : 12/06/2020
Interesado : Laboratorios Stein S.A
Fabricante : Lotus Pharmaceutical

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Gefitinib

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Allegar copia actualizada del certificado de buenas prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la etapa clínica y analítica del centro Norwich Clinical Pvt.
2. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio aprobado NCS-377-15-CS, en el cual se realizó la determinación del analito Gefitinib en condición de ayuno del estudio in vivo.
3. Aclarar cómo se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio y los sujetos participantes.
4. Allegar copia de las referencias bibliográficas utilizadas para establecer las concentraciones del rango de cuantificación dentro de la curva de calibración de la validación MV-060-01.
5. Corroborar la información suministrada en el tamaño de los lotes 6042B1 y 6041B1 ya que los certificados analíticos declaran 45.000 tabletas por lote y la solicitud presentada indica 110.000 de cada uno de ellos. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*

3.1.7.28. GEFALTINIL 250 MG

Expediente : 20178908
Radicado : 20201065777

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha CR : 30/06/2020
Interesado : Al Pharma S.A.S
Fabricante : Teva Pharmaceuticals Industries Ltd

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Gefinitb

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. **Allegar copia actualizada del certificado de buenas prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la etapa clínica de Watson Pharma Pvt., y la etapa analítica de Lotus Labs Pvt. Allegar copia legible de las hojas de vida de los profesionales Dr. Alok Pote, Vijak Mirakor MSc y Pradeep Patil.**
2. **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio aprobado BE-1835-17, en el cual se realizó la determinación del analito gefitinib en condición de ayuno del estudio in vivo.**
3. **Aclarar cómo se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio y los sujetos participantes; aclarar además cómo se realizó la identificación individual de las muestras de plasma humano tomadas para la determinación de gefitinib.**
4. **Aclarar cómo se realizó la determinación del parámetro Limite de detección de los analitos gefitinib y O-desmetil gefitinib en la validación in vivo del estudio BE-1835-17.**
5. **Corroborar la información suministrada en el tamaño de los lotes K-51251, K-51252 y K-51253, ya que la solicitud presentada indica 100.000 de cada uno de ellos. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto,***

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”

3.1.7.29. D-FUMARIC 240

Expediente : 20175132
Radicado : 20191256486
Fecha CR : 30/04/2020
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene 240 mg de Dimetil Fumarato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

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

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

- 1. Alegar 20% de los cromatogramas originales de la cuantificación in vitro (área, tiempo de retención, fecha de inyección, identificación de muestra, etc) de los lotes test 612550 (120mg) y 612567 (240mg), así como de los medicamentos de referencia Tecfidera® de los lotes P13013 (120mg) y R12056 (240mg). incluir las tablas de secuencia de inyección y System Suitability de la evaluación.**
- 2. Allegar análisis estadístico realizado para la comparación por bioexención de los lotes evaluados: test 612550 (120mg) y 612567 (240mg) y de Tecfidera® de los lotes P13013 (120mg) y R12056 (240mg), incluir cálculos de obtención de f2 para las comparaciones realizadas.**
- 3. Aclarar cómo se realizó la evaluación del límite de cuantificación del analito monometil fumarato en la validación presentada en el Reporte No.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RF/DMF/DISS/787, tanto en la disolución acida (HCl 0.1N) y como en la disolución etapa de Buffer fosfato (pH 6,8).

4. Allegar copia actualizada del certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Alken Laboratories Limited para las etapas clínica y analítica.
5. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo con código CL-089-16, en el cual se realizó la determinación del analito monometil fumarato en condición postprandial.
6. Aclarar cómo se realizó la determinación de los parámetros: Limite de detección y Limite de cuantificación del analito monometil fumarato en la validación del estudio con código CL-089-16 (in vivo).
7. Allegar el estudio completo en condición de ayuno de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.1.4 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“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”*.
8. Corroborar la información suministrada en el tamaño de los lotes 6121567 y 612550, ya que la solicitud presentada no se indica la cantidad y el certificado analítico del primer lote declara 18.000 cápsulas. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*

3.1.7.30. CLONAZEPAM 2,0 MG TABLETAS

Expediente : 19978469
Radicado : 2017095332 / 20181156479 / 20191086323
Fecha CR : 25/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de Clonazepam USP

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.1.7.34, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 07 de 2019 SEM numeral 3.1.7.34., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto clonazepam 2,0 mg tabletas, fabricado por Sanofi-Aventis de Colombia S.A., comparado frente al producto de referencia Rivotril® 2,0 mg clonazepam tabletas, fabricado por Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A., de Brasil.

3.1.7.31. AZACITIDINA 100 MG

Expediente : 20187806
Radicado : 20201155285
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Vitra Health S.A.S
Fabricante : Sichuan Huiyu Pharmaceutical Company Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Allegar el estudio in vitro con las pruebas recomendadas en la guía de la FDA para el producto específico (características fisicoquímicas, morfología, diámetro de partícula y disolución). Lo anterior realizado en 10 muestras de 3 lotes tanto para el medicamento test como para el producto de referencia.

Lo allegado corresponde al informe de evaluación de un producto fabricado por un laboratorio diferente al solicitado en el radicado del asunto.

Adicionalmente, allegar el certificado de análisis de los lotes evaluados; el soporte que el centro en el cual se realizó el estudio in vitro se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016; la validación correspondiente; y el *Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*, Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en Word.

3.1.7.32. DOMIDE® 5mg

Expediente : 20132265
Radicado : 2017118837 / 2017124768 / 20181080921 / 20181205378 / 20191042208 / 20191057977 / 20191169076 / 20201076267 / 20201135696
Fecha CR : 05/08/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile Ltda

Composición: Cada cápsula dura contiene 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019033853 en el sentido de revocar dicha resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la bioexención por

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

proporcionalidad de dosis para el producto Domide® 5 mg cápsulas fabricado por Synthon Chile Ltda, frente al biolote.

3.1.7.33. DASINIB® 140MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20169670
Radicado : 20191179849 / 20201144824
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Hispania, S.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.24, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 02 de 2020, numeral 3.1.7.24, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Dasatinib 140mg tableta recubierta fabricado por Synthon Hispania S.L. España frente al producto de la referencia Sprycel 140mg tabletas recubiertas de Bristol- Myers Squibb Pharma, Italia.

Adicionalmente, se recomienda aprobar los perfiles de disolución para Dasatinib tabletas recubiertas en las concentraciones de 20mg, 50mg, 70mg y 100mg fabricados por Synthon Hispania S.L. España frente al biolote Dasatinib 140mg tableta recubierta.

3.1.7.34. LUTAMIDAL 150

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Expediente : 20188481
Radicado : 20201165333
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Asofarma de México S. A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica:

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

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

1. **Considerando que el estudio fue realizado en 2010, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco hasta la fecha (2020). De haber sufrido algún cambio indique específicamente cual cambio ha sufrido.**
2. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de Bioequivalencia se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En el folio indicado en el formato de presentación no se evidencia la información del centro.**
3. **Allegar la estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios hasta el análisis analítico de las mismas. Adicionalmente, allegar los parámetros de carry over y efecto matriz en la validación de la metodología bioanalítica.**
4. **Allegar el reanálisis de la corrida analítica del estudio de Bioequivalencia (incurred sample reanalyses), de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Indicar las razones por las cuales no se utilizó estándar interno.
6. Se recuerda el numeral 7.3.1: 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 por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.

3.1.7.35. LUTAMIDAL 50

Expediente : 20188519
Radicado : 20201165790
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.
Fabricante : Asofarma de México S. A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Allegar la estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios hasta el análisis analítico de las mismas.
2. Allegar el 20% de los registros instrumentales del análisis de las muestras del estudio.
3. Allegar el 20% de los registros instrumentales de la validación.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Allegar reanálisis de la corrida analítica del estudio de Bioequivalencia (incurred sample reanalyses), de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016.**
5. **Allegar el certificado de calidad del estándar primario y del estándar interno.**
6. **Allegar un análisis de las gráficas de concentración vs. tiempo de los voluntarios.**
7. **Se recuerda el numeral 7.3.1: 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 por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.**

3.1.7.36. EVEROLIMUS 10MG TABLETAS

Expediente : 20188582
Radicado : 20201166423
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Para el estudio in vivo:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Allegar estudio de Bioequivalencia en condición postprandial, teniendo en cuenta que la ficha técnica del producto innovador indica efecto de las comidas en el comportamiento farmacocinético de Everolimus.**
2. **Allegar CVL o CPP de los países en donde se comercializa el producto.**
3. **Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
4. **Allegar informe de inspección por parte de la FDA del centro Spinos Life Science and Research Private Limited No. 29 A, Krishna Madura Vanam, Vellakinar Pirivu, Thudiyalur, Coimbatore, Tamil Nadu 641029, India, donde se desarrolló la etapa clínica. Lo anterior teniendo en cuenta que en los folios 2861 – 2862 se adjuntó una carta de la FDA donde se informó los resultados de la inspección realizada a este centro el 30 de Abril al 4 de Mayo de 2018. Sin embargo, no se adjuntó este reporte en el dossier.**
5. **Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
6. **Allegar informe clínico del estudio con las respectivas firmas de aprobación (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
7. **Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.**
8. **Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).**
9. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.**

Para el estudio in vitro:

10. **Allegar perfiles de disolución comparativos entre el producto test y referencia (biolote) de acuerdo con los lineamientos establecidos en el**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 10.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior teniendo en cuenta que los perfiles de disolución del producto test allegados en los folios 2881 a 2887 no fueron comparados frente al biolote (Everolimus 10 mg Tableta, Lote: MEVAN1719). Adicionalmente los perfiles de disolución deben ser realizados con medio de disolución sin lauril sulfato de sodio agregado así como se debe proporcionar los datos de 12 unidades para cada perfil de disolución realizado.

11. Allegar validación analítica para los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad.
12. Aclarar la inconsistencia presentada en los folios 2877 – 2878 correspondiente a las fechas de fabricación (04/2015) y de vencimiento (03/2015) para los productos test y de referencia empleados en el estudio in vitro. Así mismo, se evidencia que el producto de referencia no corresponde al biolote (producto test con el cual se desarrolló el estudio in vivo del producto Everolimus 10 mg Tableta, código: SLS-BE-0013-19-EVER).
13. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
14. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.37. PREJOTAC® 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20052592
Radicado : 20181219906 / 20191096580 / 20201148148
Fecha CR : 18/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Tacrolimus
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 en contra de la Resolución No. 2020025788 en el sentido de revocar el artículo primero de dicha resolución, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.7.9, por cuanto no desvirtúa los argumentos de la negación.

Se aclara que las guías allegadas no dan cumplimiento a lo establecido en la normatividad vigente para un medicamento de estrecho margen terapéutico.

Se evidencia inconsistencia en la causa del retiro del voluntario 25 por cuanto presenta dos razones diferentes, por alcoholemia y por los por datos obtenidos. Ésta esta última no da cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

No allega la validación completa con la información solicitada, no incluye procesos, pesos, áreas ni soportes cromatograficos. La precisión intermedia no cumple con lo establecido en las farmacopeas aceptadas en Colombia, en relación a la descripción del procedimiento analítico, el cual debe ser entendible y completa su información (USP 41 <1225>)

Se aclara que no es procedente evaluar en el presente trámite, el radicado 20201149229 del 26/08/2020 por cuanto corresponde a un trámite independiente.

3.1.7.38. LIZGRAM 15 MG CAPSULAS

Expediente : 20138973
Radicado : 2017189285 / 20191031341 / 20191163266 / 20201175484
Fecha CR : 15/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene Lenalidomida premezcla con Povidona 30 mg equivalente a 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019056367 en el sentido de revocar dicha resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y recomienda aprobar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Lizgram 15mg (Lenalidomida) cápsula frente al biolote Lizagram 25mg (Lenalidomida) cápsula fabricados por Dr. Reddy's Laboratories Limited Formulations Unit 7 Plot No.P1 to P9, Phase III VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh INDIA. Para un tamaño de lote de 48.000 cápsulas.

Cabe aclarar que la resolución 2018034841 del 13/08/2018 no aprobó el método correspondiente a perfiles de disolución, sino el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited de la India frente al producto de la referencia Revlimid 25 mg cápsulas de Celgene Corporation de acuerdo con el Acta No. 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.4.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

El grupo de registro debe realizar lo correspondiente a su evaluación del recuso y tener en cuenta el otorgamiento del trámite frente a la información de riesgo.

3.1.7.39. LIZGRAM 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20138971
Radicado : 2017189234 / 20191031343 / 20191163263 / 20201136965
Fecha CR : 15/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:

Cada cápsula contiene Lenalidomida premezcla con Povidona 10 mg equivalente a 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020002889 en el sentido de revocar dicha resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y recomienda aprobar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Lizgram 5 15mg (Lenalidomida) cápsula frente al biolote Lizgram 25mg (Lenalidomida) cápsula fabricados Dr. Reddy's Laboratories Limited Formulations Unit 7 Plot No.P1 to P9, Phase III VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh INDIA. Para un tamaño de lote de 65.000 cápsulas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Cabe aclarar que la resolución 2018034841 del 13/08/2018 no aprobó el método correspondiente a perfiles de disolución, sino el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited de la India frente al producto de la referencia Revlimid 25 mg cápsulas de Celgene Corporation de acuerdo con el Acta No. 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.4.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

El grupo de registro debe realizar lo correspondiente a su evaluación del recuso y tener en cuenta el otorgamiento del trámite frente a la información de riesgo.

3.1.7.40. LOBPA

Expediente : 20186201
Radicado : 20201129206 / 20201157188
Fecha CR : 24/08/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib
- Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib
- Cada cápsula contiene 75 mg de Palbociclib

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

Estudio In Vivo: “Estudio de bioequivalencia abierto, balanceado, randomizado, dos tratamientos, 3 secuencias, tres periodos, dosis simple, semi replicado, cruzado, oral, de Palbociclib 125 mg cápsulas de Laboratorios Abbott de Colombia, e Ibrance (Palbociclib) 125 mg cápsulas de Pfizer en humanos, sanos, adultos, bajo condiciones de Alimentación”:

1. Aclarar si el tamaño del lote del producto test evaluado en el estudio in vivo (Lote E-0318) corresponde a 5000 Cápsulas (Como indica el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)) o 6000 Cápsulas (Como indica el certificado de análisis).
2. Indicar el tamaño propuesto para el lote industrial. Tenga en cuenta que “Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.” (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)
3. Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0- ∞ , siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0- ∞).
4. Se solicita aclarar si el fabricante del producto test corresponde a LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S (Como indica el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) y el Certificado de análisis) o Abbott Laboratories de Colombia (Como indica el informe del estudio In vivo).

Estudio In vitro de Bioexención basada la proporcionalidad de la dosis de formulaciones, para las concentraciones de Palbociclib 100mg y 75mg Capsulas Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S:

5. Indicar si los lotes sobre los cuales se realizó el estudio corresponden a lotes piloto o a escala industrial. Indicar el tamaño del lote Industrial propuesto. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
6. Indicar porque los perfiles de disolución comparativos no fueron realizados frente al biolote E-0318 (lote evaluado en el estudio in vivo).
7. Allegar los perfiles comparativos de disolución entre BIOLOTE Palbociclib 125mg Cápsulas Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S Lote: E-0318 (Lote evaluado en el estudio In vivo) y las concentraciones inferiores (Palbociclib 100mg y 75mg) a pH 1,2 – 4,5 – 6,8 y control de calidad según lo establecido por la Resolución 1124 de 2016.

Esto en cuanto el producto evaluado en los perfiles allegados: Palbociclib 125mg Capsulas Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S Lote: 161085 (Granel) = P.T. 7ª5178 no corresponde al biolote (lote evaluado en el estudio in vivo).

Adicionalmente reportar los valores de CV% para cada punto de tiempo tanto para producto test como referencia y dar cumplimiento al numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016 “Al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil. Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de, f2. Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%”

8. Para los perfiles allegados, reportar el valor de porcentaje de variación en los puntos de tiempo para producto test (Palbociclib Capsulas 100mg y 75 mg) y referencia (Palbociclib 125mg), tenga en cuenta que debe dar cumplimiento al Numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. Dado que la documentación del dossier Radicado fue presentada en un link externo ajeno al Instituto, por favor allegarla nuevamente para que repose en el expediente del producto.
10. Tenga en cuenta que la aprobación de estudio In vitro de bioexención por proporcionalidad de dosis está supeditada a la aprobación del estudio In Vivo. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.41. CARBAMAZEPINA TABLETAS

Expediente : 44969
Radicado : 20201148140
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

3.1.7.42. LEVETIRACETAM 1000MG TABLETA

Expediente : 20188484
Radicado : 20201165386
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabricante : Cadila Healthcare Limited

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:
En cuanto al estudio in Vivo del producto LEVETIRACETAM 1000mg:

1. **Allegar el Ensayo de Carry Over de la Validación de la metodología bioanalítica.**
2. **Considerando que el estudio fue realizado en 2009, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**

En cuanto al Estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis (In vitro) para LEVETIRACETAM TABLETAS 500mg:

3. **Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa a pH 1.2 – 4.5 – 6.8 y control de calidad, con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
4. **Tenga en cuenta que la fecha de la validación debe ser previa a la de la realización de los perfiles, de lo contrario el estudio in vitro tiene que ser realizado nuevamente.**
5. **Allegar los respectivos soportes cromatográficos del estudio In vitro de bioexención por proporcionalidad de dosis (mínimo el 20%).**
6. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio (Levetiracetam Tabletas 500mg) como para el de la**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia (Levetiracetam Tabletas 1000mg). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

7. Indicar el tamaño de lote de los productos evaluados en el estudio in vitro (Lotes B. No. G904954 y B. No. G702635). Aclarar si se trata de lotes piloto o escala industrial. (Numeral 7.3.1. Resolución 1124 de 2016).
8. Allegar la documentación que certifique que el producto Comparador Levetiracetam Tabletas 1000mg Lote G702635 fabricado por Cadila HealthCare Limited, India utilizado en el estudio in vitro tiene las mismas características de calidad que el Biolote evaluado en el estudio In Vivo, por ejemplo pruebas de control de calidad. El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.

Tenga en cuenta que una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.43. PREGABALINA 150 MG

Expediente : 20142133
Radicado : 20201163321
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : MSN Laboratories Privated Limited

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Aclarar cómo fueron evaluados en la validación los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 4,5 y pH 6,8. Indicar como se garantiza la robustez analítica para la determinación del analito pregabalina en los valores de pH referenciados.**
2. **Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para el lote BC1802028B de pregabalina 150mg, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo estadístico del factor de similitud f2.**
3. **Allegar copia del certificado analítico de la muestra pregabalina 150mg, lote BC1802028B, adicionalmente, indicar el tamaño del lote.**
4. **Allegar copia del certificado analítico para el medicamento Lyrica® 150mg pregabalina, lote W29821.**
5. **Indicar los equipos analíticos utilizados en la validación presentada en el informe: INF-(PREG,DIS)-9226-V00 (Anexo B) y en la determinación de pregabalina para los perfiles de disolución a los pH's 1,2; 4,5 y 6,8.**

3.1.7.44. PREGABALINA 75MG

Expediente : 20142132
Radicado : 20201163322
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : MSN Laboratories Privated Limited

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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

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

1. Aclarar cómo fueron evaluados en la validación los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 4,5 y pH 6,8. Indicar como se garantiza la robustez analítica para la determinación del analito pregabalina en los valores de pH referenciados.
2. Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para el lote BC1802230B de pregabalina 75mg, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo estadístico del factor de similitud f2.
3. Allegar copia del certificado analítico de la muestra pregabalina 75mg, lote BC1802230B, adicionalmente, indicar el tamaño del lote.
4. Allegar copia del certificado analítico para el medicamento Lyrica® 75mg pregabalina, lote 116628.
5. Indicar los equipos analíticos utilizados en la validación presentada en el informe: INF-(PREG.DIS)-9490-V00 (Anexo B) y en la determinación de pregabalina para los perfiles de disolución a los pH's 1,2; 4,5 y 6,8.

3.1.7.45 MARTESIA® 25 MG

Expediente : 20015000
Radicado : 20201177984
Fecha CR : 29/10/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Roemmers S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

1. **Allegar informe de la validación in vitro donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).**
2. **Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer HCl pH 1,2, buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para el lote 00001 de Martesia® 25mg pregabalina, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 cápsulas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.**
3. **Allegar copia del certificado analítico de la muestra Martesia® 25mg lote 00001.**
4. **Allegar copia del certificado analítico para el medicamento Lyrica® 25mg pregabalina, lote 0117075.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Allegar información sobre los equipos utilizados en la validación de los parámetros y en la cuantificación del analito pregabalina en el ensayo de disolución.

3.1.7.46. RASAGILINA 1 mg

Expediente : 20158581
Radicado : 20191027550 / 20201151086
Fecha CR : 09/10/2020
Interesado : Genepharm S.A
Fabricante : Genepharm S.A

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007298 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.14 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto rasagilina 1mg tableta, fabricado por Genepharm S.A., de Grecia, comparado frente al producto de referencia Azilect® rasagilina 1mg tableta, fabricado por Teva Pharmaceuticals de Alemania.

3.1.7.47. AMIODARONA 200MG TABLETAS NF

Expediente : 20043928
Radicado : 20201164005
Fecha CR : 23/09/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Amiodarona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. **Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió el estudio CE-IFIG.1853 para la determinación de amiodarona en plasma de voluntarios sanos realizado en el Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma S.A.**
2. **Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación de los parámetros: Efecto Carry over (memoria), Limite de detección y evaluación de la estabilidad de soluciones stock y estándar interno. Aclarar cómo se evaluó la linealidad y el rango de cuantificación del estándar interno: Amiodarona D4. Allegar cromatogramas completos de los parámetros solicitados.**

3.1.7.48. TYKONIB 400

Expediente : 20189412

Radicado : 20201177157

Fecha CR : 30/09/2020

Interesado : MSN Labs Americas S.A.S.

Fabricante : MSN Laboratories Private Limited Formulation Divisions

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar validación completa para la determinación in vitro de imatinib mesilato, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.**
2. **Allegar información de los equipos utilizados en la validación in vitro de imatinib mesilato y de su cuantificación. Aclarar porque se utilizó un volumen de 1000mL medio para cada uno de los ensayos in vitro.**
3. **Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada una de las valoraciones realizadas en los tres medios del ensayo in vitro: pH 1,2; 4,5 y 6.8. Incluir cálculos realizados para la determinación del porcentaje disuelto y en cada uno de los puntos de muestreo: 5, 15, 20 y 30 minutos.**
4. **Aclarar cuál es el tamaño de los lotes de imatinib mesilato 400mg CT1605006B e Imatinib mesilato 100mg CT1601002, ya que la solicitud presentada no se indica la cantidad. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”***
5. **Allegar soporte que demuestre que el centro Panexell Clinical Lab. Private Limited donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio PCLPL-051-17 Versión 01, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.49. DESVE 50mg

Expediente : 20137606
Radicado : 2017175807 / 20191007456
Fecha CR : 17/01/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013715 emitido mediante Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2018 numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia allegado para el producto DESVE 50 mg; teniendo en cuenta que la información presentada en la validación está incompleta no se indican los criterios de aceptación de los parámetros evaluados, el Carry over fue estudiado de forma incorrecta y faltan parámetros por evaluar (Limite de detección, Integridad de la dilución y Recuperación).

3.1.7.50. ZOVILAM®

Expediente : 20139315
Radicado : 2017192063 / 20191007313
Fecha CR : 17/01/2019
Interesado : Mylan Laboratories Ltda
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina + 300 mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013532 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto ZOVILAM (Lamivudina y Zidovudina 150 mg / 300 mg), teniendo en cuenta que no da cumplimiento al artículo 5 de la 1124 de 2016.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. G-Met METFORMINA

Expediente : 20082257/ 20144173
Radicado : 20181081827 / 20191135685
Fecha CR : 16/10/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo para el producto de la referencia en relación con una tableta de metformina de 1000mg (Glucophage®, comercializada en Colombia por Merck S.A) administradas a voluntarios sanos en condición postprandial.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la sala complementa el concepto emitido mediante el ACTA No. 33 de 2018 SEM Numeral 3.1.8.1 en el sentido de: recomendar adicionalmente la aprobación del protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia en condiciones postprandiales con la información de soporte competencia de la Sala.

Código del protocolo:	CROGMET “Un estudio de bioequivalencia de la tableta de metformina de 1000mg (G-Met) en relación con una tableta de metformina de 1000mg (Glucophage®, comercializada en Colombia por Merck S.A) administradas a voluntarios sanos en condición postprandial.”
Producto Test:	G-Met Tablet 1000 Mg de Procaps S.A., Colombia
Producto de referencia:	Glucophage 1000 mg comprimidos recubiertos, Merck.
Forma farmacéutica:	Liberación inmediata
Centro de BD-BE:	Centro de Reumatología y Ortopedia S.A.S.

3.1.9 Modificación de dosificación

3.1.9.1. ARTREN® CAPSULAS 100 MG

Expediente : 38893
Radicado : 20191249263
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Merck S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de microgranulos de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de los excipientes
- hemorragia, perforación o úlcera gástrica o intestinal activa
- antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento aine anterior. Hemorragia/úlcera péptica recurrente o activa o antecedentes de esta (dos o más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobado)
- último trimestre de embarazo
- insuficiencia hepática
- enfermedad renal crónica grado 5 (tfg<15)
- insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min)
- insuficiencia cardíaca congestiva establecida (nyha ii - iv), enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aine), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico u otros aine.

Nuevas advertencias y precauciones especiales sobre su empleo:

Las reacciones adversas pueden minimizarse mediante el empleo de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco con aine sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la ausencia de evidencias que demuestren los beneficios sinérgicos y el potencial de efectos aditivos no deseables.

Se recomienda precaución en los ancianos, por razones médicas básicas. En particular, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

Al igual que otros aine, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El empleo de diclofenaco de sodio puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de infertilidad, debe considerarse la retirada de diclofenaco de sodio.

Efectos gastrointestinales:

Se ha reportado ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal con todos los aine, incluido diclofenaco, y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. En general, tienen consecuencias más graves en las personas mayores. Si el sangrado o la ulceración gastrointestinal se producen en pacientes que recibieron diclofenaco, deberá retirarse el fármaco.

Al igual que con todos los aine, incluido diclofenaco, es imprescindible la vigilancia médica y se debe tener precaución especial cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales (gi) o con antecedentes sugestivos de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal. El riesgo de ulceración, hemorragia o perforación gi es mayor con dosis crecientes de aine, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación. Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los aine especialmente el sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal.

Para reducir el riesgo de toxicidad gi en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación, y en personas mayores el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis efectiva más baja.

Debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de medicamentos que contienen bajas dosis de ácido acetilsalicílico (aas)/aspirina u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gi, especialmente las personas mayores, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gi), en concreto en las etapas iniciales del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, los

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agentes antiplaquetarios como la aspirina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También debe ejercerse estrecha vigilancia médica y precaución en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn dado que su condición puede exacerbarse.

Efectos hepáticos:

Se requiere estrecha vigilancia médica cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con deterioro de la función hepática, ya que su condición puede exacerbarse.

Al igual que con otros aine, incluido diclofenaco, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, el seguimiento regular de la función hepática está indicado como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática anormal persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea), se debe interrumpir la administración de diclofenaco. Puede presentarse hepatitis con el uso de diclofenaco sin síntomas prodrómicos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque.

Efectos renales:

Dado que se ha reportado la retención de líquidos y/o edema en asociación con el tratamiento con aine, incluido diclofenaco, se requiere particular precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, personas mayores, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que puede afectar significativamente la función renal y en aquellos pacientes con agotamiento sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor. Se recomienda el seguimiento de la función renal como medida de precaución cuando se emplea diclofenaco en tales casos. La suspensión del tratamiento es generalmente seguida por la recuperación al estado antes del tratamiento.

Efectos cutáneos:

Muy raramente se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aine, incluido diclofenaco. Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al principio del curso del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse la administración de diclofenaco con la primera aparición de una erupción

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también se pueden presentar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco sin exposición previa al fármaco.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se requiere seguimiento y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) dado que se ha reportado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con aine.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, especialmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) y los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben tratarse con diclofenaco solamente después de una cuidadosa consideración. Dado que el riesgo cardiovascular de diclofenaco puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. Se debe reevaluar la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento de manera periódica.

Los pacientes deben permanecer alerta a los signos y síntomas de eventos arteriotrombóticos graves (por ejemplo, dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar), que puede ocurrir sin advertencias. Se debe instruir a los pacientes para que vean a un médico inmediatamente en caso de un evento de este tipo.

Efectos hematológicos:

Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, al igual que con otros aine, se recomienda el control del recuento hemático. Al igual que otros aine, diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos de hemostasia deben recibir seguimiento cuidadoso.

Asma preexistente:

En los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente si están relacionadas con síntomas de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones a los aine, como las exacerbaciones del asma (la llamada intolerancia a los analgésicos/analgésicos del asma), el edema de quincke o la urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomienda especial precaución en estos pacientes (preparación para emergencias).

Esto es aplicable también para los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Lupus eritematoso sistémico (les) y la enfermedad mixta del tejido conectivo:
En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (les) y trastornos del tejido conectivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica

Fertilidad femenina:

El empleo de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que pueden tener dificultades para concebir o que están en investigación de infertilidad, debe considerarse el retiro de diclofenaco.

Tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos deben monitorearse como medida de precaución, por ejemplo, función renal, función hepática (se puede producir elevación de las enzimas hepáticas) y recuentos hemáticos. Esto es particularmente importante en las personas mayores.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar la posología y grupo etario para el producto de la referencia.

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:

Dosificación y grupo etario

Diclofenaco sódico (cápsulas de 100 mg)

Las cápsulas deben tragarse enteras con algún líquido, preferentemente con las comidas y no deben dividirse o masticarse.

Adultos:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria recomendada es de una cápsula de 100 mg. Cuando los síntomas son más pronunciados durante la noche o por la mañana, las cápsulas de Artren 100 mg deben tomarse preferiblemente por la noche.

Niños y adolescentes

Debido a la concentración de la dosis, las cápsulas de Artren 100 mg no son adecuadas para niños y adolescentes.

Modo de administración

Administración oral.

Población especial

Personas mayores (pacientes de 65 o más años de edad)

Si bien la farmacocinética del diclofenaco no se ve afectada de manera clínica en pacientes mayores, los fármacos antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con especial precaución en estos pacientes que por lo general son más propensos a reacciones adversas. En particular, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

Insuficiencia renal

El diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal; por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones específicas de ajuste de dosis. Se aconseja precaución al administrar diclofenaco a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

El diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones específicas de ajuste de dosis.

Se aconseja precaución al administrar diclofenaco a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El tratamiento debe ser revisado a intervalos regulares y suspenderse si no se observa beneficio o si se presenta intolerancia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.2. MOBIC AMPOLLAS 15mg / 1,5 mL
MOBIC TABLETAS 7,5 MG
MOBIC TABLETAS 15 MG**

Expediente : 214396 / 204237 / 204236
Radicado : 20201171747 / 20201171750 / 20201171757
Fecha : 23/09/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada ampolla por 1.5 mL contiene 15 mg de Meloxicam
- Cada tableta contiene 7.5 mg de Meloxicam
- Cada tableta contiene 15 mg de Meloxicam

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Tableta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide, indicado en el tratamiento sintomático de artritis reumatoide, en osteoartritis dolorosa (artrosis, en enfermedad articular degenerativa)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, puede existir sensibilización cruzada con el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera péptica o con problemas gastrointestinales o que estén recibiendo anticoagulantes, debe suspenderse su uso si ocurre ulceración péptica o sangrado gastrointestinal, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa no dializada, niños menores de 15 años, embarazo y lactancia. Abierto sangrado gastrointestinal, reciente sangrado cerebro-vascular u otras alteraciones de sangrado. Falla cardíaca severa no controlada broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Antecedentes de enfermedad ácido péptica, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/ min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el acido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión V_12 de 2 de noviembre de 2017

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión V_12 de 2 de noviembre de 2017**

Nueva dosificación

Posología y administración

Dado que el potencial de reacciones adversas aumenta con la dosis y la duración de la exposición, se deberá indicar la menor duración posible y la menor dosis diaria eficaz.

La dosis diaria total de MOBIC® debe administrarse como dosis única.

Osteoartritis dolorosa y artritis reumatoide

La dosis diaria máxima recomendada para adultos, independientemente de la formulación, es de 15 mg.

Osteoartritis dolorosa

7,5 mg/día. De ser necesario, se podrá aumentar la dosis a 15 mg/día.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

15 mg/día. Conforme a la respuesta terapéutica, la dosis podrá reducirse a 7,5 mg/día.

Poblaciones especiales

En pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas, por ejemplo, antecedentes de enfermedad gastrointestinal o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 7,5 mg/día.

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con depuración de la creatinina >25 ml/min). MOBIC® está contraindicado en pacientes no dializados con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis la dosis diaria máxima no debe superar 7,5 mg/día.

Población pediátrica

Dado que aún no se ha establecido una posología para niños y adolescentes, la solución inyectable de MOBIC® está contraindicada en niños y adolescentes de menos de 18 años.

Método de administración

Comprimidos

MOBIC® comprimidos se deben tragar con agua u otro líquido junto con los alimentos.

No se cuenta con información suficiente sobre el efecto de mezclar comprimidos rotos con los alimentos o líquidos.

[Para comprimidos de 7,5 mg] La ranura del comprimido no permite subdividir el comprimido de 7,5 mg en fracciones de una dosis completa. Los comprimidos de 7,5 mg solo pueden subdividirse para facilitar la toma.

Solución inyectable:

MOBIC® solución inyectable se administra por inyección intramuscular profunda y solo debe usarse durante los primeros días de tratamiento. Para continuar el tratamiento se deberán utilizar las formulaciones orales (comprimidos).

MOBIC® solución inyectable no debe administrarse por vía intravenosa.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dada la posibilidad de incompatibilidades, MOBIC® solución inyectable no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad conocida a meloxicam o a cualquiera de los excipientes del medicamento.**
- **Uso en pacientes que hayan presentado signos de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), dado el potencial de sensibilidad cruzada.**
- **Dolor perioperatorio en los casos de cirugía de revascularización coronaria (CRC).**
- **Úlcera / perforación gastrointestinal activa o reciente.**
- **Enfermedad intestinal inflamatoria activa (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa).**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Insuficiencia renal grave no dializada.**
- **Hemorragia gastrointestinal sintomática, hemorragia cerebrovascular reciente o trastornos hemorrágicos sistémicos conocidos.**
- **Insuficiencia cardíaca grave no controlada.**
- **Embarazo o lactancia.**

Las siguientes contraindicaciones se aplican, además, para la solución inyectable:

- **Uso en pacientes tratados con anticoagulantes dado que pueden aparecer hematomas intramusculares.**
- **Uso en niños y adolescentes de menos de 18 años.**

Las siguientes contraindicaciones se aplican, además, para los comprimidos

- **Enfermedades hereditarias raras que pudieran ser incompatibles con algún excipiente del medicamento (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros AINE, pueden producirse hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, potencialmente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales serios o sin ellos. Las consecuencias de tales eventos generalmente son más serias en las personas de edad avanzada.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Se deberá controlar a los pacientes con síntomas gastrointestinales. Se deberá suspender MOBIC® en caso de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

[Para comprimidos] Al igual que con otros AINE se deberá tener precaución con los pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

Con el uso de MOBIC®, infrecuentemente se han informado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. El mayor riesgo de estas reacciones parece estar en la primera etapa del tratamiento, en la mayoría de los casos la reacción aparece en el primer mes de tratamiento. Se deberá suspender MOBIC® ante la primera aparición de erupción cutánea, lesión en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, todos los cuales pueden ser mortales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso del medicamento. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular pueden tener un mayor riesgo.

Los AINE inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, las cuales sirven de apoyo para el mantenimiento de la perfusión renal. En los pacientes con flujo y volumen sanguíneo renal disminuido, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta que generalmente se recupera al estado previo al tratamiento al interrumpir el AINE.

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir tal reacción son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal sintomática, aquellos que reciben tratamiento concomitante con un diurético, un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II o aquellos sometidos a

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cirugías mayores, que provocaron hipovolemia. En tales pacientes la función renal incluido el volumen de diuresis debe controlarse con atención al inicio del tratamiento.

En raras ocasiones los AINE pueden provocar nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de MOBIC® en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis no debe superar los 7,5 mg. No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con depuración de la creatinina >25 ml/min).

Al igual que con otros AINE, se han informado aumentos ocasionales de las transaminasas séricas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos, estos aumentos han sido transitorios y pequeños por encima de los parámetros normales. Si la alteración es significativa o persistente, se deberá suspender MOBIC® y realizar pruebas de seguimiento.

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con cirrosis hepática clínicamente estable.

Los pacientes frágiles o debilitados pueden tener una menor tolerancia a los efectos secundarios y deben ser supervisados con atención. Al igual que con otros AINE, se deberá tener especial precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada ya que son más propensos a sufrir alteración de las funciones renales, hepáticas o cardíacas.

Los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y líquidos e interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, en consecuencia, en los pacientes susceptibles se puede precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca o la hipertensión. Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes en riesgo.

Meloxicam, como cualquier otro AINE puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso de meloxicam, al igual que otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que buscan embarazo. Por lo tanto, en mujeres con dificultades para

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concebir o que están siendo estudiadas por esterilidad, se debe considerar retirar el meloxicam.

Véase la sección “Interacciones” para las interacciones medicamentosas relevantes que requieren particular atención.

Comprimidos:

Los comprimidos de 7,5 mg de MOBIC® contienen 47 mg de lactosa por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo, galactosemia no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de 15 mg de MOBIC® contienen 20 mg de lactosa por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo, galactosemia no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

MOBIC® está contraindicado durante el embarazo.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo o el desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis luego del uso de un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% a aproximadamente 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En estudios preclínicos, la administración de un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas produjo un incremento de pérdidas pre- y postimplantación y letalidad embrionaria. Adicionalmente, se ha informado el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en estudios preclínicos en los que se administró un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas durante el período organogénico.

Durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- disfunción renal, la cual puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis; a la madre y al neonato, al final del embarazo, a: posible prolongación del tiempo de sangría, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso con dosis muy bajas.
- inhibición de contracciones uterinas, lo que puede provocar un parto prolongado o demorado.

Mientras no existan experiencias específicas para MOBIC® en seres humanos, se sabe que los AINE pasan a la leche materna.

La administración, por lo tanto, está contraindicada en mujeres en período de lactancia.

El uso de meloxicam, al igual que otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que buscan embarazo. El meloxicam puede retrasar la ovulación. Por lo tanto, en mujeres con dificultades para concebir o que están siendo estudiadas por esterilidad, se debe considerar retirar el meloxicam.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos no deseados como deterioro visual, incluida visión borrosa, mareos, somnolencia, vértigo y otros trastornos del sistema nervioso central.

Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan alguno de estos eventos, deben evitar realizar tareas potencialmente riesgosas tales como conducir u operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas

Efectos secundarios

Se han informado los siguientes eventos adversos que pueden tener una relación causal con la administración de MOBIC®.

[Los eventos adversos que pueden tener una relación causal con la administración de MOBIC® de los que se ha tomado conocimiento a partir de los informes recibidos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en relación con la administración del producto comercializado se los indica con un número de referencia].

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Recuento celular sanguíneo anormal (incluida la fórmula leucocitaria), leucopenia, trombocitopenia, anemia. La administración concomitante de un medicamento potencialmente mielotóxico, en particular metotrexato, parece ser un factor predisponente para la aparición de citopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica, reacción anafilactoidea, y otra reacción de hipersensibilidad inmediata.

Trastornos psiquiátricos

Estado confusional, desorientación, alteración del humor.

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, somnolencia, cefalea

Trastornos oculares

Deterioro visual incluida visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acúfenos

Trastornos cardíacos

Palpitaciones

Trastornos vasculares

Presión arterial elevada, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, en individuos alérgicos a la aspirina u otros AINE

Trastornos gastrointestinales

Perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, úlcera gastroduodenal, colitis, gastritis, esofagitis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencia, eructos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal pueden ser potencialmente mortales.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, prueba anormal de la función hepática (p. ej., elevación de las transaminasas o de la bilirrubina)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, dermatitis bullosa, eritema multiforme, erupción, urticaria, reacción de foto sensibilidad, prurito

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, prueba de función renal anormal (elevación de la creatinina sérica o de la urea)

El uso de AINE puede estar relacionado con trastornos de la micción, incluida la retención urinaria aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Esterilidad femenina [66], ovulación retrasada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Edema

Los siguientes efectos secundarios se aplican, además, para la solución inyectable:

Trastornos del sistema inmunológico

Shock anafiláctico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Masa en la zona de inyección

Dolor en la zona de inyección

**3.1.9.3. NIFLAMIN PL CAPSULAS 7,5 MG
NIFLAMIN® PL FORTE 15 MG
NIFLAMIN(R) PL FORTE CAPSULAS 15 MG
NIFLAMIN(R) PL CAPSULAS 7.5 MG.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20056776 / 20056777 / 215109 / 215127
Radicado : 20201171786 / 20201171788 / 20201171794 / 20201171778
Fecha : 23/09/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada cápsula de gelatina dura contiene 7.5 mg de Meloxicam
- Cada cápsula contiene 15 mg de Meloxicam
- Cada cápsula contiene 15 mg de Meloxicam
- Cada cápsula contiene 7.5 mg de Meloxicam

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide, indicado en tratamiento sintomático de artritis reumatoide, en osteoartritis doloroso (artrosis, en enfermedad articular degenerativa)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, puede existir sensibilización cruzada con el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con úlcera ácido péptica, insuficiencia hepática severa, insuficiencia hepática moderada, insuficiencia renal severa no dializada, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min), niños menores de 12 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales ó que estén recibiendo anticoagulantes. Debe suspenderse su uso si ocurre ulceración péptica ó sangrado gastrointestinal abierto, sangrado gastrointestinal reciente, sangrado cerebrovascular u otras alteraciones de sangrado. Falla cardíaca severa no controlada, broncoespasmo, rinitis alérgica, pólipos nasales y edema angioneurótico, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Tercer trimestre de embarazo, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados y hiperlipidemia. Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión V_12 de 2 de noviembre de 2017

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y administración

Dado que el potencial de reacciones adversas aumenta con la dosis y la duración de la exposición, se deberá indicar la menor duración posible y la menor dosis diaria eficaz.

La dosis diaria total de NIFLAMIN ® debe administrarse como dosis única.

Osteoartritis dolorosa y artritis reumatoide

La dosis diaria máxima recomendada para adultos, independientemente de la formulación, es de 15 mg.

Osteoartritis dolorosa

7,5 mg/día. De ser necesario, se podrá aumentar la dosis a 15 mg/día.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

15 mg/día. Conforme a la respuesta terapéutica, la dosis podrá reducirse a 7,5 mg/día.

Poblaciones especiales

En pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas, por ejemplo, antecedentes de enfermedad gastrointestinal o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 7,5 mg/día.

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con depuración de la creatinina >25 ml/min). NIFLAMIN® está contraindicado en pacientes no dializados con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis la dosis diaria máxima no debe superar 7,5 mg/día.

Método de administración

NIFLAMIN® cápsulas se deben tragar con agua u otro líquido junto con los alimentos. No se cuenta con información suficiente sobre el efecto de mezclar el contenido de una cápsula con los alimentos o líquidos.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad conocida a meloxicam o a cualquiera de los excipientes del medicamento.**
- **Uso en pacientes que hayan presentado signos de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), dado el potencial de sensibilidad cruzada.**
- **Dolor perioperatorio en los casos de cirugía de revascularización coronaria (CRC).**
- **Úlcera / perforación gastrointestinal activa o reciente.**
- **Enfermedad intestinal inflamatoria activa (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa).**
- **Insuficiencia hepática grave.**
- **Insuficiencia renal grave no dializada.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemorragia gastrointestinal sintomática, hemorragia cerebrovascular reciente o trastornos hemorrágicos sistémicos conocidos.
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada.
- Embarazo o lactancia.
- Enfermedades hereditarias raras que pudieran ser incompatibles con algún excipiente del medicamento

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Al igual que con otros AINE, pueden producirse hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, potencialmente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales serios o sin ellos.

Las consecuencias de tales eventos generalmente son más serias en las personas de edad avanzada.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Se deberá controlar a los pacientes con síntomas gastrointestinales. Se deberá suspender NIFLAMIN® en caso de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Al igual que con otros AINE se deberá tener precaución con los pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

Con el uso de NIFLAMIN®, infrecuentemente se han informado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. El mayor riesgo de estas reacciones parece estar en la primera etapa del tratamiento, en la mayoría de los casos la reacción aparece en el primer mes de tratamiento. Se deberá suspender NIFLAMIN® ante la primera aparición de erupción cutánea, lesión en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, todos los cuales pueden ser mortales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso del medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular pueden tener un mayor riesgo.

Los AINE inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, las cuales sirven de apoyo para el mantenimiento de la perfusión renal. En los pacientes con flujo y volumen sanguíneo renal disminuido, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta que generalmente se recupera al estado previo al tratamiento al interrumpir el AINE.

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir tal reacción son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal sintomática, aquellos que reciben tratamiento concomitante con un diurético, un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de la angiotensina II o aquellos sometidos a cirugías mayores, que provocaron hipovolemia. En tales pacientes la función renal incluido el volumen de diuresis debe controlarse con atención al inicio del tratamiento.

En raras ocasiones los AINE pueden provocar nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de NIFLAMIN® en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis no debe superar los 7,5 mg. No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con depuración de la creatinina >25 ml/min).

Al igual que con otros AINE, se han informado aumentos ocasionales de las transaminasas séricas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos, estos aumentos han sido transitorios y pequeños por encima de los parámetros normales. Si la alteración es significativa o persistente, se deberá suspender NIFLAMIN® y realizar pruebas de seguimiento.

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con cirrosis hepática clínicamente estable.

Los pacientes frágiles o debilitados pueden tener una menor tolerancia a los efectos secundarios y deben ser supervisados con atención. Al igual que con otros AINE, se deberá tener especial precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ya que son más propensos a sufrir alteración de las funciones renales, hepáticas o cardíacas.

Los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y líquidos e interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, en consecuencia, en los pacientes susceptibles se puede precipitar o exacerbar la insuficiencia cardíaca o la hipertensión. Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes en riesgo.

Meloxicam, como cualquier otro AINE puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso de meloxicam, al igual que otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que buscan embarazo. Por lo tanto, en mujeres con dificultades para concebir o que están siendo estudiadas por esterilidad, se debe considerar retirar el meloxicam.

Véase la sección “Interacciones” para las interacciones medicamentosas relevantes que requieren particular atención.

Las cápsulas de 7,5 mg de NIFLAMIN® contienen 246 mg de lactosa por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo, galactosemia no deben tomar este medicamento.

Las cápsulas de 15 mg de NIFLAMIN® contienen 112 mg de lactosa por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo, galactosemia no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

NIFLAMIN® está contraindicado durante el embarazo.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo o el desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto y de malformación cardíaca y gastroscisis luego del uso de un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% a aproximadamente 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y la duración del tratamiento. En estudios preclínicos, la administración de un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas produjo un incremento de pérdidas pre- y postimplantación y letalidad embrionofetal. Adicionalmente, se ha informado el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en estudios preclínicos en los que se administró un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas durante el período organogenético.

Durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, la cual puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis;
- a la madre y al neonato, al final del embarazo, a: posible prolongación del tiempo de sangría, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso con dosis muy bajas.
- inhibición de contracciones uterinas, lo que puede provocar un parto prolongado o demorado.

Mientras no existan experiencias específicas para NIFLAMIN® en seres humanos, se sabe que los AINE pasan a la leche materna.

La administración, por lo tanto, está contraindicada en mujeres en período de lactancia.

El uso de meloxicam, al igual que otros medicamentos que se sabe inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que buscan embarazo. El meloxicam puede retrasar la ovulación. Por lo tanto, en mujeres con dificultades para concebir o que están siendo estudiadas por esterilidad, se debe considerar retirar el meloxicam.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos no deseados como deterioro visual, incluida visión borrosa, mareos, somnolencia, vértigo y otros trastornos del sistema nervioso central.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir vehículos u operar maquinarias. Si los pacientes experimentan alguno de estos eventos, deben evitar realizar tareas potencialmente riesgosas tales como conducir u operar maquinarias.

**Nuevas reacciones adversas
Efectos secundarios**

Se han informado los siguientes eventos adversos que pueden tener una relación causal con la administración de NIFLAMIN®.

[Los eventos adversos que pueden tener una relación causal con la administración de NIFLAMIN® de los que se ha tomado conocimiento a partir de los informes recibidos en relación con la administración del producto comercializado se los indica con un número de referencia].

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Recuento celular sanguíneo anormal (incluida la fórmula leucocitaria), leucopenia, trombocitopenia, anemia

La administración concomitante de un medicamento potencialmente mielotóxico, en particular metotrexato, parece ser un factor predisponente para la aparición de citopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica, reacción anafilactoidea, y otra reacción de hipersensibilidad inmediata.

Trastornos psiquiátricos

Estado confusional, desorientación, alteración del humor.

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, somnolencia, cefalea

Trastornos oculares

Deterioro visual incluida visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acúfenos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

Palpitaciones

Trastornos vasculares

Presión arterial elevada, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, en individuos alérgicos a la aspirina u otros AINE

Trastornos gastrointestinales

Perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, úlcera gastroduodenal, colitis, gastritis, esofagitis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencia, eructos.

La hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal pueden ser potencialmente mortales.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, prueba anormal de la función hepática (p. ej., elevación de las transaminasas o de la bilirrubina)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, dermatitis bullosa, eritema multiforme, erupción, urticaria, reacción de fotosensibilidad, prurito

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, prueba de función renal anormal (elevación de la creatinina sérica o de la urea)

El uso de AINE puede estar relacionado con trastornos de la micción, incluida la retención urinaria aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Esterilidad femenina, ovulación retrasada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Edema

En cuanto a la modificación de contraindicaciones el interesado debe incluir la contraindicación de uso en niños y adolescentes de menos de 18 años.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente la información para prescribir versión V_12 de 2 de noviembre de 2017 se debe ajustar al presente concepto.

La sala llama la atención sobre la posible transgresión de lo estipulado en parágrafo 1 del artículo 78 decreto 677 de 1995 en el que se prohíbe otorgar registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre a favor de un mismo titular.

3.1.9.4. BEN - GAY PARA DEPORTISTAS

Expediente : 37470
Radicado : 20191117663 / 20201034950
Fecha : 20/02/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100 g de crema contiene 10 g de Mentol + 28 g de Salicilato de Metilo

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

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:

- Dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para el prescriptor, Menthol & Methyl salicylate + Combinations CCDS-v1.0-LRC-14-March-2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que la indicación aprobada para el producto es: contrairritante, rubefaciente de uso externo.

Adicionalmente la sala considera inadecuado la expresión para “deportistas” como parte del nombre del producto.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se han reportado quemaduras en la piel (inflamación, eritema, lesiones ampollosas, dolor), incluyendo quemaduras graves y necrosis de la piel, con productos que contienen mentol, salicilato de metilo y/o capsaicina.

Para uso externo únicamente.

El área de aplicación no se debe cubrir con vendajes apretados, ni debe ser expuesta a calor local (como almohadillas o paños calientes).

No aplicar sobre heridas, piel lastimada o irritada. No permitir el contacto con los ojos o membranas mucosas.

Descontinúe en caso de dolor, inflamación o aparición de ampollas en el área de aplicación.

Mantener fuera del alcance de los niños.

BEN-GAY® PARA DEPORTISTAS no debe ingerirse. En caso de ingestión accidental, tomar inmediatamente todas las medidas apropiadas.

EMBARAZO:

No hay datos disponibles sobre el uso de mujeres embarazadas.

No se pueden sacar conclusiones sobre si es seguro o no durante el embarazo.

Debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

LACTANCIA:

No hay datos disponibles sobre la presencia en la leche humana, la producción de leche o los efectos en el lactante.

No se pueden sacar conclusiones con respecto a si es seguro para su uso durante la lactancia.

Debe usarse durante la lactancia solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del niño amamantado.

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros salicilatos, el salicilato de metilo puede ser absorbido a través de la piel intacta. La absorción percutánea se intensifica por factores como el ejercicio, el calor, la oclusión o la pérdida de la integridad de la piel. La cantidad absorbida también puede aumentar por la aplicación sobre áreas extensas de la piel.

Los resultados de un estudio en sujetos sanos, mostraron que una cantidad considerable de ácido salicílico se puede absorber a través de la piel, después de la aplicación tópica de productos que contienen salicilato de metilo. Tanto la tasa, como la extensión de la absorción, aumentaron después de la aplicación repetida; la biodisponibilidad de la preparación en pomada, que se usó en el estudio, aumentó de 15% después de la segunda dosis, a 22% después de la tercera a octava dosis. Los autores recomiendan que las preparaciones analgésicas tópicas que contienen salicilato de metilo u otros salicilatos, se usen con precaución en pacientes con alto riesgo de presentar los efectos adversos de los salicilatos.

Resultados de otro estudio, muestran elevados cocientes de tejido a plasma después de la aplicación tópica de una formulación de salicilato de metilo, que sugieren que la penetración directa, y no la recirculación en la sangre, es la responsable de las concentraciones de salicilato encontradas. Los resultados también mostraron que el salicilato de metilo es extensamente metabolizado a ácido salicílico en los tejidos dérmico y subcutáneo, después de la aplicación tópica.

DOSIFICACIÓN:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Aplicar, 3 o 4 veces al día, una cantidad de 5 a 10 cm de crema, sobre la zona afectada. Friccionando suavemente hasta su absorción. Lavar las manos después de cada aplicación. No aplicar mayor cantidad ni con mayor frecuencia que la propuesta.

No aplicar por más de 7 días seguidos.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que el Salicilato de metilo puede absorberse por la piel, algunos efectos adversos asociados con la administración oral de aspirina o salicilato pueden ocurrir tras la administración tópica del producto, incluidas irritaciones, tinnitus, náuseas o vómitos, especialmente si se aplican cantidades excesivas del producto.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se ha descrito potenciación de anticoagulantes orales con el uso de este tipo de producto.

Adicionalmente, recomienda negar la información para el prescriptor, versión: Menthol & Methyl salicylate + Combinations CCDS-v1.0-LRC-14-March-2019, dado que el interesado no se ajusta a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario y al presente concepto.

3.1.9.5. ZARET 4% POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL (AZITROMICINA)

Expediente : 59973
Radicado : 2017132256
Fecha CR : 225/08/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Principio activo:

Cada 77.88 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene 4 g de Azitromicina Anhidra

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por gérmenes sensibles a la azitromicina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la azitromicina o a otros macrólidos. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. Prolongaciones del intervalo qt y riesgo de arritmias potencialmente fatales

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto sobre el resumen de información farmacológica y el inserto para el producto de la referencia, allegados mediante el radicado 2017132256.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Una vez revisada la información farmacológica del inserto allegado mediante el radicado 2017132256, la Sala Especializada de Medicamentos considera que el interesado debe ajustar los siguientes ítems:

INDICACIONES

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina, incluyendo entre otras:

- Infecciones odontogénicas.
- Infecciones causadas por gérmenes sensibles del tracto respiratorio superior incluyendo: faringitis/amigdalitis, sinusitis y otitis media
- Infecciones del tracto respiratorio inferior incluyendo Neumonitis adquirida en la comunidad y exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos.
- Enfermedades de transmisión sexual, enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, cervicitis y enfermedad de úlcera genital no complicadas.
- Tratamiento profiláctico de infecciones por *Mycobacterium avium* intracelulares complex (MAC) en pacientes con SIDA.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación, así como a cualquier otro antibióticos macrólidos o cetólidos.

Disfunción hepática: Zarete stá contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica / disfunción hepática asociada con el uso previo de azitromicina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas graves

Existe riesgo de presentar reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema y anafilaxia en ocasiones mortales. Se han notificado casos de pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con azitromicina. Casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Insuficiencia hepática:

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Derivados de Ergotamina: En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección: Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile: Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile. El Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Renal Grave: En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular <10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina.

Prolongación del intervalo QT, arritmias y torsades de pointes: Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes: Prolongación de intervalo QT documentada o congénita. Tratamiento actual con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina. Alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

Bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes

Miastenia gravis: Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina. En niños menores de 6 meses, la evidencia de seguridad de azitromicina oral es limitada. En niños menores de 16 años la evidencia de seguridad y eficacia de la inyección intravenosa es limitada. Por lo que no se recomienda en estas poblaciones.

Excipientes

Tener precaución con los excipientes en pacientes diabéticos. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

POSOLOGÍA

Azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación se indica el periodo de sosificación con respecto a la infección.

Azitromicina en tabletas y polvo para suspensión oral se puede tomar con o sin alimento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi* la dosis es de 100mg en única dosis oral. Para *Neisseria gonorrhoeae* susceptible la dosis recomendada es de 2000mg de azitromicina.

Para profilaxis contra infecciones MAC: en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200mg una vez a la semana.

Para el tratamiento de infección por MAC diseminada en pacientes con infección avanzada por VIH, la dosis recomendada es de 600mg una vez al día. La azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicobacterianos que han demostrado actividad in vitro contra el MAC.

Para el tratamiento de EPI: la terapia intravenosa debe ser seguida de azitromicina por vía oral en dosis única diaria de 250mg hasta completar un curso de 7 días de terapia. La decisión del momento oportuno para convertir a la terapia oral se hace a discreción del médico y de conformidad a la respuesta clínica. Si se sospecha de la presencia de microorganismos anaerobios como contribuyentes a la infección, se puede administrar un agente antimicrobiano en combinación con azitromicina.

Para todas las demás indicaciones en las cuales se administra la presentación oral, la dosificación total de 1500mg se debe dar en 500mg al día durante 3 días. Como alternativa, se puede dar la misma dosis total en el curso de 5 días dando 500mg en el día 1 seguida de 250mg al día en los 2 a 5.

En niños:

La dosis máxima total recomendada de cualquier tratamiento es de 1500mg.

En general, la dosis total en niños es de 30mg/kg. El tratamiento para la faringitis estreptocócica en niños debe dosificarse en un régimen diferente (ver más adelante).

La dosis total de 30mg/kg se debe dar en una sola dosis diaria de 10mg/kg al día durante 3 días, o darla en 5 días con una dosis única de 10mg/kg en el día 1, seguida de 5mg/kg en los días 2-5.

Como alternativa a la anterior dosificación, el tratamiento en los niños que presenta otitis media aguda se puede dar en una sola dosis de 30mg/kg.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10mg/kg o 20mg/kg durante 3 días es eficaz.; con todo, no se debe sobrepasar la dosis de 500mg. En estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20mg/kg al día. No obstante, la penicilina, es el fármaco de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de fiebre reumática.

En niños que pesan menos de 15kg, azitromicina en suspensión debe medir lo más exactamente posible. En los niños que pesan más de 15kg, la suspensión de azitromicina se debe administrar ciñéndose a la guía que aparece a continuación:

Azitromicina Suspensión, 30mg/kg. Dosis total del tratamiento		
Peso (kg)	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días
< 15	10mg/kg una vez al día en los días 1-3.	10mg/kg en el día 1, seguido de 5mg/kg en los días 2-5.
15-25	200 mg (5ml) una vez al día en los días 1-3.	200mg (5ml) en el día 1, seguido de 100mg (2.5ml) una vez al día en los días 2-5.
26- 35	300 mg (7.5ml) una vez al día en los días 1-3.	300mg (7.5ml) en el día 1, seguido de 150mg (3.75ml) una vez al día en los días 2-5.
36- 45	400mg (10ml) una vez al día en las dosis 1 -3.	400mg (10ml) en el día 1, seguido de 200mg (5ml) una vez al día en los días 2-5.
>45	Igual dosis que para el adulto.	Igual dosis que para el adulto

Las tabletas de azitromicina sólo se deben administrar a los niños que pesen más de 45kg.

No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de MAC en los niños.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20mg/kg sería similar a la del adulto de 1200mg pero con una Cmax más alta.

Adicionalmente, en el ítem de interacciones se debe incluir la siguiente información:

La coadministración de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (según un ensayo de inhibición de la HMG CoA-reductasa). Sin embargo, se han notificado casos de rabdomiólisis poscomercialización en pacientes que recibieron azitromicina con estatinas.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la sala, aprueba información completa, no resúmenes, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

**3.1.9.6. INLYTA® 5MG TABLETAS RECUBIERTAS
INLYTA® 1 MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20050749 / 20056375
Radicados : 20201016988 / 20201171274 / 20201016991 / 20201179997
Fecha : 02/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Axitinib
- Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Axitinib

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (ccr) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro constituyente del inlyta tabletas recubiertas. Hipertensión arterial no controlada. Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable. No exceder la dosis prescrita.

Precauciones y advertencias: antes del inicio y durante el tratamiento debe controlarse: hipertensión, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria, elevación de las enzimas hepáticas e insuficiencia hepática.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de referencia:

- Posología
- Precauciones y advertencias
- Reacciones adversas
- En cuanto al Inserto versión basado en CDS versión 8.0 del 11 de diciembre del 2019.
E Información para prescribir basado en CDS versión 8.0 del 11 de diciembre del 2019.

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

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO

Posología

La dosis oral inicial recomendada de axitinib es 5 mg dos veces al día. Axitinib se puede tomar con o sin alimento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no deberá tomarse una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita deberá tomarse a la hora usual.

Ajustes de la dosis

El aumento o la reducción de la dosis se recomiendan con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes que toleran la dosis inicial de 5 mg dos veces al día de axitinib sin presentar reacciones adversas mayores a Grado 2 según los Criterios de Eventos Adversos de Toxicidad Común (CTCAE) durante un periodo consecutivo de 2 semanas, son normotensos y no están recibiendo medicamentos antihipertensivos, pueden tener aumentos de la dosis a 7 mg dos veces al día. Posteriormente, utilizando los mismos criterios, los pacientes que toleran la dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden someterse a un aumento de la dosis hasta máximo 10 mg dos veces al día.

El manejo de algunas reacciones adversas medicamentosas puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. Cuando es necesaria la reducción de la dosis, puede reducirse a 3 mg dos veces al día e incluso 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad, raza, sexo o peso corporal de paciente.

Administración concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inhibidores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. La toronja puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo sin ningún potencial o un potencial mínimo de inhibición de CYP3A4/5. Aunque el ajuste de la dosis de axitinib no se ha estudiado en pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes de CYP3A4/5, si un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 se debe coadministrar, deberá considerarse disminuir la dosis de axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, reducir la dosis inicial de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). Si se interrumpe la coadministración del

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor fuerte, deberá considerarse volver a la dosis de axitinib utilizada antes de iniciar el inhibidor fuerte de CYP3A4/5.

Administración Concomitante de Inductores Fuertes de CYP3A4/5: La coadministración de axitinib con inductores fuertes de CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hypericum perforatum [conocido también como la Hierba de San Juan] puede disminuir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno que no posea potencial o que tenga un potencial mínimo de inducción de CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado ningún ajuste de la dosis de axitinib en pacientes que están recibiendo inductores fuertes de CYP3A4/5, si un inductor fuerte de CYP3A4/5 debe coadministrarse, deberá considerarse un aumento gradual de la dosis de axitinib. Si la dosis de axitinib se aumenta, se deberá controlar cuidadosamente al paciente con relación a posibles toxicidades. Si se interrumpe la coadministración del inductor fuerte, deberá retornarse inmediatamente a la dosis de axitinib utilizada antes del inicio del inductor fuerte de CYP3A4/5.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de axitinib en niños (<18 años). No se encuentran datos disponibles.

Utilización en ancianos: No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Uso en insuficiencia hepática: No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial de 2 mg dos veces al día cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ej.: la dosis inicial deberá ser reducida de 5 mg 2 veces al día a 2 mg dos veces al día]. Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Uso en insuficiencia renal: No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con depuración de creatinina mayor a 15 mL/min.

Uso en insuficiencia hepática: No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial de 2 mg dos veces al día cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) [ej.: la dosis inicial deberá ser reducida de 5 mg 2 veces al día a 2 mg dos veces al día].

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias especiales y precauciones especiales de utilización

Eventos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 6/359 pacientes (1,7%) a los que se les administró axitinib. Se observaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 2/359 pacientes (0,6%) a los que se les administró axitinib. Se informó insuficiencia cardíaca mortal en 2/359 (0,6%) pacientes a los que se les administró axitinib.

En los estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia del ventrículo derecho, incluidos) en 12/672 pacientes (1,8%) a los que se les administró axitinib. Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca de Grado 3/4 en 7/672 pacientes (1,0%) y eventos de insuficiencia cardíaca mortal en 2/672 pacientes (0,3%) a los que se les administró axitinib.

Monitorizar en busca de signos de síntomas de insuficiencia cardíaca periódicamente durante el tratamiento con axitinib. El tratamiento de eventos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente o la reducción de la dosis de tratamiento de axitinib.

Hipertensión

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se reportó hipertensión en 145/359 pacientes (40%) que estaban recibiendo axitinib. Se observó hipertensión Grado 3 en 55/359 pacientes (15%) que estaban recibiendo axitinib e hipertensión Grado 4 en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. Se reportó crisis de hipertensión en 2/359 pacientes (<1%) que

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estaban recibiendo axitinib. La mediana de tiempo de inicio para hipertensión (tensión arterial sistólica >150 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg) estuvo dentro del primer mes del inicio del tratamiento con axitinib y se han observado aumentos en la presión sanguínea ya a los 4 días después de haber comenzado con axitinib. La hipertensión se trató con terapia antihipertensiva estándar. La interrupción del tratamiento con axitinib debido a hipertensión ocurrió en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la hipertensión se informó en 344/672 pacientes (51%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 3 se informó en 148/672 pacientes (22%) que recibieron axitinib. Hipertensión de grado 4 se informó en 7/672 pacientes (1%) que recibieron axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con axitinib. Los pacientes deben controlarse con relación a la hipertensión y someterse a tratamiento según sea necesario con el tratamiento antihipertensivo estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar de la utilización de medicamentos antihipertensivos, la dosis de axitinib deberá reducirse. Para pacientes que desarrollan hipertensión severa, el tratamiento con axitinib deberá interrumpirse temporalmente y reiniciarlo a una dosis más baja una vez el paciente sea normotenso. Si axitinib se interrumpe, los pacientes que están recibiendo medicamentos antihipertensivos deberán controlarse con relación al desarrollo de hipotensión.

Aneurismas y disecciones arteriales.

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y / o disecciones arteriales. Antes de iniciar axitinib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el hipotiroidismo se reportó en 69/359 pacientes (19%) que estaban recibiendo axitinib. Se informó hipotiroidismo en 4/359 pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. En pacientes que tenían la tirotrópina (TSH) <5 µU/mL antes del tratamiento, las elevaciones de TSH a ≥ 10 µU/mL ocurrieron en 79/245 pacientes (32%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, el hipotiroidismo se informó en 165/672 pacientes (25%) que recibieron axitinib. El hipertiroidismo se informó en 11/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib. Antes del inicio del tratamiento con axitinib deberá controlarse la función tiroidea y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

Eventos tromboembólicos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales Grado 3/4 en 4/359 pacientes (1%) bajo tratamiento con axitinib.

El evento tromboembólico arterial más frecuente fue el ataque isquémico transitorio (1%). Se informó un accidente cerebrovascular mortal en 1/359 pacientes (<1%) que recibían axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 3 en 8/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales de grado 4 en 9/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos arteriales fatales en 2 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

En estudios de monoterapia con axitinib, los eventos tromboembólicos arteriales (incluido el ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, el infarto del miocardio y oclusión de la arteria retiniana) fueron reportados en 16/699 pacientes (2%) que estaban recibiendo axitinib.

Axitinib debe utilizarse con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que presentan antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que tienen eventos tromboembólicos arteriales dentro de los 12 meses previos.

Eventos tromboembólicos venosos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Se informaron eventos tromboembólicos venosos Grado 3/4 en 9/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluida embolia pulmonar, trombosis de vena profunda y oclusión/trombosis de vena retiniana). Se informó embolia pulmonar fatal en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 19/672 pacientes (3%) que recibieron axitinib. Fueron reportados episodios tromboembólicos venosos de grado 3 en 6/672 pacientes (1%). Fueron reportados eventos tromboembólicos venosos de grado 4 en 8/672 pacientes (1%). Se informaron eventos tromboembólicos venosos fatales en 1/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que están en riesgo de estos eventos o que tienen antecedentes de estos eventos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes que habían presentado eventos tromboembólicos venosos dentro de los 6 meses previos.

Elevación de la hemoglobina o el hematocrito

Los aumentos en la hemoglobina o hematocrito, como reflejo de aumentos en la masa de los glóbulos rojos, puede presentarse durante el tratamiento con axitinib. Un aumento en la masa de los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

El aumento de la hemoglobina por encima del límite superior de normalidad se observó en 31/320 pacientes (10%) que estaban recibiendo axitinib. Antes de iniciar el tratamiento con axitinib, deberá controlarse la hemoglobina y hematocrito y periódicamente durante el tratamiento. Si la hemoglobina o el hematocrito aumentan por encima del nivel normal, los pacientes deberán tratarse de acuerdo con la práctica médica estándar para disminuir la hemoglobina o hematocrito a un nivel aceptable.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, en el que los pacientes con metástasis cerebral no tratada fueron excluidos, los eventos hemorrágicos fueron reportados en 58/359 pacientes (16%) que estaban

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo tratamiento con axitinib. Los eventos hemorrágicos más frecuentes en los pacientes tratados con axitinib fueron epistaxis (6%), hematuria (3%), hemoptisis (2%) y hemorragia rectal (2%). Los eventos hemorrágicos Grado 3/4 fueron reportados en 5/359 de los pacientes (1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (incluidos hemorragia cerebral, hematuria, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal inferior y melena). La hemorragia fatal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib (hemorragia gástrica).

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se informaron eventos hemorrágicos en 173/672 pacientes (26%) que recibieron axitinib. Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 3 en 20/672 pacientes (3%). Fueron reportados eventos hemorrágicos grado 4 en 7/672 pacientes (1%) y eventos hemorrágicos fatales se registraron en 3/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes que presentan evidencia de metástasis cerebral no tratada o hemorragia gastrointestinal activa reciente y no se debe utilizar en estos pacientes. Si alguna hemorragia que requiere intervención médica se presenta, deberá interrumpirse temporalmente la dosis de axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la perforación gastrointestinal fue informada en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo tratamiento con axitinib. Además de casos de perforación gastrointestinal, se informaron fístulas en 2/359 pacientes (1%) que recibían axitinib como tratamiento. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, se reportaron perforación gastrointestinal y fístula en 13/672 pacientes (2%) que recibieron axitinib.

En los estudios con monoterapia con axitinib (N=699), se informó perforación gastrointestinal fatal en 1/699 pacientes (<1%).

Los pacientes deberán controlarse con relación a síntomas de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con axitinib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de axitinib sobre la cicatrización de heridas.

El tratamiento con axitinib se deberá interrumpir al menos 24 horas antes de una cirugía programada. La decisión de reasumir el tratamiento con axitinib después de la cirugía deberá basarse en el criterio clínico de cicatrización adecuada de la herida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se informó en 1/359 pacientes (<1%) que estaban recibiendo axitinib. En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, LPR se informó en 2/672 pacientes (<1%) que recibieron axitinib.

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La hipertensión leve a severa puede estar presente. Las imágenes de resonancia magnética son necesarias para confirmar el diagnóstico del SLPR. En pacientes con signos/síntomas de SLPR, deberá interrumpirse temporal o permanentemente el tratamiento con axitinib. La seguridad de reiniciar el tratamiento con axitinib en pacientes que experimentaron previamente SLPR se desconoce.

Proteinuria

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 39/359 pacientes (11%) que estaban recibiendo axitinib. La proteinuria Grado 3 fue informada en 11/359 pacientes (3%) que estaban recibiendo axitinib.

En los estudios clínicos conjuntos con axitinib para el tratamiento de los pacientes con CCR, la proteinuria se informó en 142/672 pacientes (21%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 3 se informó en 32/672 pacientes (5%) que recibieron axitinib. Proteinuria grado 4 se informó en 1/672 pacientes (<1%) que recibió axitinib.

Se recomienda el monitoreo para proteinuria antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento. Para los pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, deberá reducirse la dosis o interrumpirse temporalmente el tratamiento con axitinib.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Elevación de las enzimas hepáticas

En un estudio clínico de determinación de la dosis, las elevaciones concurrentes de alanino aminotransferasa ALT (12 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), consideradas hepatotoxicidades relacionadas con el medicamento, se observaron en 1 paciente que recibió axitinib a una dosis inicial de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada). En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, no se observaron elevaciones concurrentes de la alanino aminotransferasa (ALT) (>3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y de bilirrubina (>2 veces el LSN) para axitinib (N=359). Se deberán controlar las pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con axitinib y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con axitinib, la exposición sistémica al axitinib fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) comparada con los pacientes con función hepática normal.

La dosis de axitinib se debe disminuir si se utiliza en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a axitinib a 672 pacientes con CCR avanzado que participaron en el estudio clínico aleatorizado pivotal o 4 estudios adicionales con axitinib en pacientes con CCR avanzado y a partir de la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas después del tratamiento con axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, pérdida de peso, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (manos-pies), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Los siguientes riesgos, incluida la acción apropiada a realizar, se discuten con mayor detalle en la sección 4.4: Eventos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, aneurismas y disecciones arteriales, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos arteriales, eventos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cicatrización de heridas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria y elevación de las enzimas hepáticas.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Policitemia
Trastornos Endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales	Deshidratación Hiperpotasemia Hipercalcemia Disminución del apetito
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Mareo Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Eventos de falla cardíaca b*
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales* Hipertensión Hemorragias* Eventos tromboembólicos venosos e* Eventos tromboembólicos arterialesf*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea* Tos Disfonía

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal y fistula g Dolor abdominal Dolor abdominal superior Diarrea Vómitos Hemorroides Constipación Náuseas Dispepsia Estomatitis Estreñimiento Glosidinia
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Eritema Prurito Eritrodisestesia Palmar-plantar (síndrome mano-pie) Alopecia Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Artralgia Mialgia Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga Astenia* Inflamación de la mucosa
Investigaciones	Incremento en la creatinina sanguínea Incremento en la alanina aminotransferasa Incremento en la aspartato aminotransferasa Incremento en la fosfatasa alcalina sanguínea Incremento en la amilasa Incremento en la lipasa Pérdida de peso

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*** Incluye eventos fatales**

a. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible incluye el siguiente término preferido: leucoencefalopatía

b. Eventos de insuficiencia cardíaca incluye los siguientes términos preferidos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, la fracción de eyección disminuida, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia ventricular derecha.

c. Hipertensión incluye los siguientes términos preferidos: aceleración de la hipertensión, la presión arterial aumentada, la hipertensión y crisis hipertensiva.

d. Hemorragia incluye los siguientes términos preferidos: el tiempo de tromboplastina parcial prolongado, hemorragia anal, hemorragia arterial, orina sangre presente, hemorragia del sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia uterina disfuncional, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, disminución del hematocrito, hematoma, hematuria, disminución de la hemoglobina, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de las arterias coronarias, hemorragia de las vías urinarias, hemorragia hemorroidal, hemostasia, aumento de la tendencia a tener moretones, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, petequias, hemorragia faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia del bazo, hemorragia subaracnoidea, hemorragia lingual hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.

e. Eventos tromboembólicos venosos incluye los siguientes términos preferidos: Síndrome de Budd- Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis venosa yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión venosa retiniana, trombosis venosa retiniana, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.

f. Eventos trombóticos arteriales incluye los siguientes términos preferidos: infarto agudo de miocardio, embolia, infarto de miocardio, la oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

g. La perforación gastrointestinal y fístula incluye los siguientes términos preferidos: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, fuga de la anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, gran perforación intestinal, fístulas esofagobronquiales y peritonitis.

h. La proteinuria incluye los siguientes términos preferidos: la orina de proteínas, proteínas presentes en la orina y proteinuria.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, el inserto basado en CDS versión 8.0 del 11 de diciembre del 2019 y la Información para prescribir versión basado en CDS versión 8.0 del 11 de diciembre del 2019 se debe ajustar al presente concepto.

3.1.9.7. GEODON ® CAPSULAS 80 MG

Expediente : 19922147
Radicado : 20191173435
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada capsula dura contiene 80 mg de Ziprasidona

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de la esquizofrenia y mania bipolar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.

Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo qt, incluyendo el síndrome del qt prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases ia y iii.

Uso concomitante con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo qt.

Nuevas advertencias y precauciones:

El consumo de este medicamento puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Intervalo qt

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo qt.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo qtc por encima de 500 mseg, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo qt en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las clases ia y iii, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida.

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- bradicardia,
- desequilibrio electrolítico.
- uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo qt.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. Uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo qt está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo qtc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento

Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (tev) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo adquiridos de tev, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

Hipotensión ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

Síndrome neuroléptico maligno (snm)

El síndrome neuroléptico maligno (snm), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de snm, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de snm, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. Dress consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de stevens-johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona. Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la Ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Disquinesia tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

Caídas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprazidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que actúan en el SNC/alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

Presión arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

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:

- Posología y grupo etario

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:

- Posología y grupo etario

Posología y grupo etario

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral.

Uso en Adultos.

Esquizofrenia y Manía Bipolar.

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos.

La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, con base en el estatus clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, no se recomienda un aumento a una dosis superior a 80 mg dos veces al día. La seguridad de dosis superiores a 100 mg no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos.

La eficacia de ziprasidona 80 mg dos veces al día en el tratamiento de mantenimiento se ha establecido durante un período de tratamiento de 12 meses. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento. Si bien no hay evidencia disponible para responder la pregunta de cuánto tiempo se debe tratar al paciente con ziprasidona, la efectividad del tratamiento de mantenimiento está bien establecida para muchos otros fármacos antipsicóticos.

Uso en Niños.

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Uso en la Edad Avanzada.

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Uso en la Insuficiencia Renal.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en la Insuficiencia Hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo.

Uso en Fumadores.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.

Dosis perdida

La dosis olvidada debe tomarse a la siguiente dosis programada. Las dosis no deben duplicarse.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.8. TAMOXIFENO 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20158797
Radicado : 20191026044
Intención : 2019002188
Fecha CR : 04/03/2020
Interesado : Grupo de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita la evaluación de inserto última versión Abril, 2016 y de la información farmacológica incluida en el resumen.

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

DOSIFICACIÓN

La dosis varía de 20 mg a 40 mg como dosis única o dividido en dos dosis. En las primeras etapas de la enfermedad, la duración recomendada de la terapia es de 5 años.

REACCIONES ADVERSAS

En todos los pacientes tratados se puede observar:

- Un aumento en la frecuencia de anomalías endometriales (atrofia pseudo hiperplásica, hipertrofia, pólipos, cáncer) que requieren una exploración rápida y exhaustiva de cualquier paciente que informe de hemorragia.
- Se han informado incidencias poco frecuentes de cáncer de endometrio y casos raros de sarcoma uterino (principalmente tumores de Mullerianos mixtos malignos).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Accidentes cerebrovasculares isquémicos frecuentes y accidentes tromboembólicos, incluyendo trombosis profunda, complicaciones microvasculares a nivel del colgajo de reconstrucción en caso de microcirugía reconstructiva retardada y embolia pulmonar. El riesgo de tromboembolismo aumenta cuando se combina con agentes citotóxicos.
- Alteraciones visuales que incluyen cataratas frecuentes, cambios corneales raros y / o retinopatía frecuente, para los cuales se recomienda monitorización oftalmológica.
- Se han notificado casos de neuropatía y neuritis óptica en pacientes que reciben tamoxifeno que pueden complicarse con ceguera unilateral o bilateral.
- Frecuentemente: Parestesias, disestesias, disgusto y neuropatías sensoriales periféricas.
- Los sofocos y picor vulvar asociados al efecto antiestrógeno.
- Fenómenos raros de náuseas que dan lugar al fraccionamiento de la terapia.
- Leucorrea menor.
- Manifestaciones cutáneas: erupción cutánea, urticaria. Se han descrito casos raros de manifestaciones cutáneas graves, como eritema multiforme, pénfigo bulloso, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea.
- Reacciones alérgicas frecuentes, incluido angioedema.
- Alopecia.
- Dolor de cabeza.
- Al inicio del tratamiento es posible, pero raro, un empeoramiento transitorio de los síntomas del cáncer (dolor y / o aumento del volumen aparente del tumor).
- Al comienzo del tratamiento, con poca frecuencia, los pacientes con metástasis óseas han desarrollado hipercalcemia.
- Leucopenia a veces asociada con anemia y / o trombocitopenia, neutropenia excepcionalmente grave; raramente se han notificado casos de agranulocitosis.
- Cambios en las enzimas hepáticas y alteraciones hepáticas más graves, algunas de ellas mortales, tipo de esteatosis, colestasis, hepatitis, necrosis hepática, cirrosis e insuficiencia hepática.
- Rara vez dolor en el tumor y raramente retención de líquidos.
- Se han notificado casos frecuentes de hipertrigliceridemia o pancreatitis.
- La enfermedad pulmonar intersticial se ha informado con poca frecuencia.
- Se han notificado casos frecuentes de artralgia.
- Se han notificado con frecuencia calambres en las extremidades inferiores y mialgia.
- En raras ocasiones, un aumento en el volumen de los quistes ováricos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Rara vez se observaron pólipos vaginales.
- Muy raramente se observaron casos de lupus eritematoso cutáneo.
- Muy raramente se observaron casos de porfiria cutánea tardía.
- Se han notificado con mucha frecuencia casos de fatiga.
- Rara vez se ha observado un resurgimiento de reacciones inducidas por radiación en pacientes tratados.

En mujeres premenopáusicas, se notifican de forma más específica determinadas reacciones adversas:

- Amenorrea o ciclo irregular.
- Una elevación posiblemente significativa de los niveles de estradiol circulante asociada con quistes ováricos y / o hemorragia uterina.

Los efectos secundarios que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y por sistema de clasificación de órganos (SOC). Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas observadas		
Clases de sistemas ' órganos	Frecuencia	Efectos indeseables
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy común	Cansado
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente	Fibras uterinas
	Raro	Cáncer endometrial
	Raro	Sarcoma uterino (especialmente tumores malignos mixtos de Muller) ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
	Raro	Trombocitopenia, leucopenia
	Raro	Neutropenia ^a , agranulocitosis ^a

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas observadas		
Clases de sistemas ' órganos	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Reacciones hipersensibles
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Retención de hidrosodio
	Raro	Hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Eventos cerebrovasculares isquémicos, dolor de cabeza, mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, disestesia, disgeusia y neuropatías sensoriales periféricas)
	Raro	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Frecuente	Cataratas, retinopatía
	Raro	Cambios en la córnea, neuropatía óptica ^a
Trastornos vasculares	Muy común	Sofocos
	Frecuente	Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, complicaciones microvasculares en el colgajo de reconstrucción y embolia pulmonar)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raro	Neumonía intersticial
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Náusea
	Frecuente	Vómitos, diarrea, estreñimiento
	Raro	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Enzimas hepáticas anormales, hígado graso
	Raro	Cirrosis hepática
	Raro	Hepatitis aguda, colestasis ^a , insuficiencia hepatocelular ^a , necrosis hepática ^a

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas observadas		
Clases de sistemas ' órganos	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción cutánea
	Frecuente	Alopecia
	Raro	Angioedema, síndrome de Steven Johnsons ^a , vasculitis cutánea ^a , penfigoide bulloso ^a , eritema multiforme ^a
	Muy raro	Lupus eritematoso cutáneo ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Calambres en las extremidades inferiores, mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy común	Menometrorragia, leucorrea
	Frecuente	Prurito vulvar, engrosamiento del endometrio (incluidos hiperplasia y pólipos)
	Raro	Crecimiento tumoral ^a , endometriosis ^a , quistes ováricos agrandados ^a , pólipos vaginales
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muy raro	Porfiria cutánea tarda ^b
Investigaciones	Frecuente	Hipertrigliceridemia
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Muy raro	Resurgimiento de reacciones de radiación

^a Esta reacción adversa no se informó en el brazo de tamoxifeno (n = 3094) del estudio anterior, pero se informó en otros ensayos u otras fuentes. La frecuencia se calculó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basado en $3 / X$, donde X es el tamaño total de la muestra, por ejemplo, 3094). Se calcula como $3/3094$ que corresponde a la categoría de frecuencia "rara".

^b Este evento no se ha observado en otros estudios clínicos importantes. La frecuencia se calculó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basado en $3 / X$, donde X es el tamaño total de la muestra de 13,357 pacientes en los principales estudios clínicos). Se calcula como $3/13357$ que corresponde a la categoría de frecuencia "muy rara".

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar el inserto versión: Abril, 2016 e información farmacológica al presente concepto e incluir la siguiente información en precauciones y advertencias:

- El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores Mülllerianos mixtos malignos) aumenta en la población tratada con tamoxifeno, en comparación con una población de control no tratada, y requiere un control ginecológico cuidadoso.
- Se ha demostrado que los individuos que son metabolizadores lentos de CYP2D6 tienen un nivel plasmático más bajo de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno. Publicaciones científicas han mostrado que los metabolizadores lentos del CYP2D6 producen un nivel plasmático bajo de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2D6 puede reducir las concentraciones del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropion) deben evitarse durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible.
- Se recomienda una monitorización cuidadosa en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos.
- En caso de retraso en la reconstrucción mamaria microquirúrgica, puede incrementar el riesgo de complicaciones microvasculares a nivel del colgajo.
- No se recomienda el uso en niños y adolescentes ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

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

Expediente : 20161029
Radicado : 20191062074 / 20201061519
Fecha CR : 04/08/2020
Interesado : Grupo de Registro Sanitario

Composición:

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Solución Oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer cuál es la información farmacológica del producto (indicaciones, Contraindicaciones, advertencias, precauciones, condición de venta y posología) conforme los soportes presentados por el Titular.

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

3.1.9.10. FATFIN

Expediente : 20162685
Radicado : 20191083980
Intención : 2019003358
Fecha : 10/03/2020
Interesado : Grupo de Registro Sanitario

Composición: Cada cápsula dura contiene 120 mg de orlistat.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de la información farmacológica allegada mediante Intención No. 2019003358 y Radicado No. 20191083980.

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

Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojos y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida del apetito o deposiciones de color claro.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





En ensayos clínicos, la disminución de peso producida por el tratamiento con orlistat fue menor en pacientes con diabetes tipo II que en pacientes no diabéticos. El tratamiento antidiabético debe estar estrechamente monitorizado cuando se administre orlistat.

No se recomienda la administración conjunta de orlistat con ciclosporina. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las recomendaciones dietéticas que les sean dadas.

Si orlistat se toma con una dieta rica en grasas (p.ej., en una dieta de 2.000 kcal/día, >30 % de las calorías provenientes de grasas equivale a > 67 g de grasa) puede aumentar la posibilidad de sufrir reacciones adversas gastrointestinales. La ingesta diaria de grasa debe distribuirse entre las tres comidas principales. Si orlistat se toma con una comida muy rica en grasas, puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales.

Se han notificado casos de sangrado rectal con Xenical. En casos de síntomas graves y/o persistentes el médico deberá hacer un examen más exhaustivo.

Para prevenir posibles fallos de los anticonceptivos orales que podría ocurrir en casos de diarrea grave, se recomienda la utilización adicional de un método anticonceptivo.

En los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, se deben monitorizar los parámetros de coagulación.

El uso de orlistat puede estar asociado con hiperoxaluria y nefropatía por oxalato que en ocasiones puede conducir a una insuficiencia renal. Este riesgo se incrementa en pacientes con nefropatía crónica subyacente y/o hipovolemia.

De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Pacientes tratados con antiepilépticos: Orlistat puede alterar el tratamiento anticonvulsivante al disminuir la absorción de los fármacos antiepilépticos, lo que puede llevar a la aparición de convulsiones.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antirretrovirales para el VIH: Orlistat potencialmente puede disminuir la absorción de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH y podría afectar negativamente a la eficacia de los medicamentos antirretrovirales contra el VIH.

Se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas.

Se debe tener precaución cuando se administra Orlistat a una mujer lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

DOSIFICACIÓN

La dosis recomendada de orlistat es de una cápsula de 120 mg administrado con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal. Si una comida no se toma o no contiene grasa, se debe omitir la dosis de orlistat. El paciente debe seguir una dieta nutricionalmente equilibrada y moderadamente hipocalórica, en la que aproximadamente un 30% de las calorías procedan de grasas. Se recomienda que la dieta sea rica en frutas y verduras. La ingesta diaria de grasa, carbohidratos y proteínas se debe distribuir entre las tres comidas principales.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal. La incidencia de efectos adversos se redujo con el uso prolongado de orlistat.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos ordenadas por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente tabla de reacciones adversas (durante el primer año de tratamiento) está basada en los acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia >2 % y con una incidencia ≥ 1 % sobre placebo en ensayos clínicos de 1 y 2 años de duración:

Sistema de clasificación de órganos y frecuencias	Reacciones adversas
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<i>Muy frecuentes</i>	<u>Cefalea</u>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Muy frecuentes:</i> <i>Frecuentes:</i>	Infección de las vías respiratorias altas Infección de las vías respiratorias bajas
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i>	Dolor o molestias abdominales Manchas oleosas procedentes del recto Flatulencia con descarga fecal Urgencia fecal Heces grasas u oleosas Flatulencia Heces líquidas Evacuación oleosa Aumento de la defecación Dolor o molestias rectales Heces blandas Incontinencia fecal Distensión abdominal* Alteraciones en los dientes Alteraciones en las encías
Trastornos renales y urinarios <i>Frecuentes</i>	Infección de las vías urinarias

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos y frecuencias	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la Nutrición	
<i>Muy frecuentes</i>	Hipoglucemia*
Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Gripe
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Frecuentes</i>	<u>Fatiga</u>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Frecuentes</i>	<u>Irregularidad menstrual</u>
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	<u>Ansiedad</u>

*Únicamente acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia >2 % y con una incidencia ≥ 1 % sobre placebo en pacientes obesos con diabetes tipo 2.

En un ensayo clínico de 4 años de duración, el patrón general de la distribución de reacciones adversas fue similar al obtenido en los estudios de 1 y 2 años de duración con la incidencia total de reacciones adversas de tipo gastrointestinal ocurridas en el primer año, descendiendo año tras año durante el periodo de los cuatro años.

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en notificaciones espontáneas durante el periodo postcomercialización y por tanto se desconoce la frecuencia:

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Reacciones adversas</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Incremento de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina.</u>

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Reacciones adversas</u>
	<u>Entre los pacientes tratados con anticoagulantes en asociación con orlistat se han notificado algunos casos de descenso de la protrombina, aumento del índice internacional normalizado (INR) y desequilibrio del tratamiento anticoagulante que han provocado variaciones de los parámetros hemostáticos.</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Sangrado rectal</u> <u>Diverticulitis</u> <u>Pancreatitis</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Erupciones bullosas</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad (p. ej. prurito, erupción, urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis)</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Colelitiasis</u> <u>Hepatitis que puede ser grave. Se han notificado algunos fallecimientos o casos que requieren un trasplante de hígado.</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Nefropatía por oxalato que puede conducir a una insuficiencia renal.</u>

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica al presente concepto e incluir en interacciones la siguiente información:

Amiodarona: Tras la administración de amiodarona en dosis únicas, se ha observado un ligero descenso de sus niveles plasmáticos en un número limitado de voluntarios sanos que habían recibido orlistat simultáneamente. Se desconoce la importancia clínica de este descenso para los pacientes tratados con amiodarona aunque en algunos casos puede llegar a ser clínicamente relevante. En los pacientes tratados concomitantemente con amiodarona se recomienda acentuar la vigilancia clínica y la monitorización electrocardiográfica.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados concomitantemente con orlistat y antiepilépticos, p. ej. valproato, lamotrigina, se han notificado convulsiones que no se puede descartar que sean debidas a una interacción. Por tanto, estos pacientes deben ser monitorizados ante la posibilidad de cambios en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones. De forma rara se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones del control del hipotiroidismo. El mecanismo, aunque no se ha comprobado, puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o levotiroxina.

Existen algunos casos notificados de disminución de la eficacia de medicamentos antirretrovirales contra el VIH, antidepresivos, antipsicóticos (incluido el litio) y benzodiazepinas coincidentes con el inicio del tratamiento con orlistat en pacientes que previamente estaban controlados. Por lo tanto, el tratamiento con orlistat sólo debe iniciarse tras una cuidadosa consideración de las posibles repercusiones en estos pacientes.

3.1.9.11. LANSOPRAZOL CAPSULAS DE LIBERACIÓN RETARDADA X 30MG

Expediente : 19989033
Radicado : 20191154321
Fecha : 12/08/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada cápsula contiene 30 mg de Lansoprazol
Forma farmacéutica: Capsula de liberación retardada

Indicaciones:

Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica. Tratamiento de la esofagitis por reflujo.

Profilaxis de la esofagitis por reflujo. Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en combinación con los antibióticos apropiados para el tratamiento de úlceras asociadas a *H. pylori*. Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs. Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo que requieran tratamiento continuo. Enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico. Síndrome de Zollinger-Ellison

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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:

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

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:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, menores de doce (12) años de edad. Úlceras gástricas de origen neoplásico o sin diagnóstico definido. Los pacientes tratados con lansoprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El lansoprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Los Inhibidores de las Bombas de Protones (IBP) se asocian a casos muy infrecuentes de una reacción conocida como Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS), esta Reacción se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas expuestas al sol acompañadas de artralgias. En caso de presentarse, se debe solicitar atención médica y considerar la interrupción del tratamiento con (nombre del medicamento). La aparición de LECS con el tratamiento de IBP previo, puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumor gástrico maligno

Al igual que con todos los demás tratamientos antiulcerosos, se debe descartar la posibilidad de un tumor gástrico maligno al tratar la úlcera gástrica con lansoprazol, ya que el lansoprazol puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Hipomagnesemia

Se ha notificado hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como lansoprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos durante un año. La hipomagnesemia puede presentarse con signos clínicos graves como fatiga, tetania, destellos delirantes, convulsiones, mareos, arritmia ventricular, pero puede comenzar de forma insidiosa y pasar desapercibida. En la mayoría de los pacientes, la hipomagnesemia mejoró después de la administración de suplementos de magnesio y la suspensión de los IBP.

En pacientes que requieran un tratamiento prolongado o en caso de combinación de IBP con digoxina o con fármacos que puedan inducir hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales sanitarios deben considerar un análisis del nivel de magnesio en sangre antes de comience el tratamiento con IBP y luego regularmente durante el tratamiento.

Influencia en la absorción de vitamina B12

El lansoprazol, como cualquier agente antisecretor gástrico, puede disminuir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipo o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con reservas reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B12 durante el tratamiento a largo plazo o si se observan síntomas clínicos.

Insuficiencia hepática

Lansoprazol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada

Infecciones bacterianas gastrointestinales

El tratamiento con IBP puede estar asociado con un mayor riesgo de infección por

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clostridium difficile.

Una disminución de la acidez gástrica debida al lansoprazol puede aumentar los niveles de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con lansoprazol puede provocar un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, incluidas las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

En pacientes con úlceras pépticas, debe considerarse la posibilidad de infección por *H. pylori* como factor causal.

Si se usa lansoprazol en combinación con antibióticos para el tratamiento de la erradicación de *H. pylori*, también se deben seguir las condiciones de uso de estos antibióticos.

Tratamiento a largo plazo

Debido a los datos de seguridad limitados en pacientes en tratamiento de mantenimiento durante más de un año, se debe realizar un seguimiento regular del tratamiento y una evaluación cuidadosa de la relación beneficio / riesgo en estos pacientes.

Colitis

Se han notificado casos muy raros de colitis en pacientes que toman lansoprazol. Por tanto, en el caso de diarrea grave y / o persistente, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Administración concomitante de AINE

El tratamiento para la prevención de la úlcera péptica en pacientes que requieren un tratamiento continuo con AINE debe limitarse a pacientes de alto riesgo (por ejemplo: antecedentes de hemorragia gastrointestinal, perforación o úlcera, edad avanzada, combinación de fármacos que se sabe que aumenta la probabilidad la aparición de eventos adversos en el tracto digestivo superior (ejemplo: corticosteroides o anticoagulantes), la presencia de un factor de comorbilidad grave o el uso prolongado de AINE a las dosis máximas recomendadas).

Riesgo de fractura ósea

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas y durante un período prolongado (> 1 año), pueden aumentar moderadamente el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y vértebras, principalmente en pacientes. ancianos o en presencia de otros factores de riesgo identificados. Los estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura en un 10-40%. Este aumento puede deberse en parte a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales y recibir una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy ocasionales de SCLE. Si se desarrollan lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si se acompañan de artralgia, el paciente debe buscar atención médica de inmediato y el profesional de la salud debe considerar la interrupción del tratamiento con Lansoprazol. La aparición de SCLE después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de SCLE con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con las pruebas de laboratorio.

Los niveles elevados de Cromogranina A (CgA) pueden interferir con las pruebas realizadas para los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Lansoprazol debe suspenderse durante al menos 5 días antes de medir el nivel de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no han vuelto a la normalidad después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones.

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa / isomaltasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos sobre el uso de lansoprazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo posnatal.

Por tanto, no se recomienda el uso de lansoprazol durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si lansoprazol se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado la excreción de lansoprazol en la leche.

Se debe tomar la decisión de continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con lansoprazol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de lansoprazol sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en conejos y ratas hembras preñadas no han mostrado ningún efecto de lansoprazol sobre la fertilidad, malformaciones o fetotoxicidad, o efectos en los bebés amamantados.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden producirse reacciones adversas como mareos, vértigo, alteraciones visuales y somnolencia.

En estas condiciones, la capacidad de reacción puede verse reducida.

Interacciones

Efectos del lansoprazol sobre otros fármacos

Fármacos con absorción dependiente del pH

El lansoprazol puede interferir con la absorción de fármacos cuya biodisponibilidad depende del pH gástrico.

Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la combinación con inhibidores de la proteasa del VIH cuya

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



absorción depende del pH gástrico, como atazanavir y nelfinavir, debido a la disminución muy significativa de las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la proteasa.

Un estudio ha demostrado que la administración concomitante de lansoprazol (60 mg una vez al día) y atazanavir 400 mg en voluntarios sanos redujo significativamente la exposición a atazanavir (aproximadamente un 90% de disminución del AUC (área bajo curva) y Cmax (concentración máxima)).

Ketoconazol, itraconazol y posaconazol

La absorción de ketoconazol, itraconazol y posaconazol del tracto gastrointestinal aumenta en presencia de ácido del estómago. La administración de lansoprazol puede inducir concentraciones por debajo del umbral terapéutico de ketoconazol, itraconazol y posaconazol y se debe evitar la combinación.

Digoxina

La combinación de lansoprazol y digoxina puede provocar un aumento de la concentración plasmática de digoxina. Por tanto, deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas de digoxina y ajustarse la dosis de digoxina si es necesario al inicio y al final del tratamiento con lansoprazol.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450

El lansoprazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por CYP3A4. Se recomienda precaución al combinar lansoprazol con fármacos metabolizados por esta enzima y que tengan una ventana terapéutica estrecha.

Teofilina

Lansoprazol reduce la concentración plasmática de teofilina, lo que puede disminuir el efecto clínico esperado. Se debe tener en cuenta la monitorización del paciente al combinar estos dos fármacos.

Tacrolimus

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de lansoprazol aumenta las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (un sustrato de CYP3A y P-gp).

Tomar lansoprazol aumenta el nivel promedio de tacrolimus hasta en un 81%. Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus al inicio o al final del tratamiento con lansoprazol.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, control de la función renal y ajuste de la dosis durante la combinación y tras su suspensión.

Fármacos transportados por la glicoproteína P

Se ha observado in vitro la inhibición de la glicoproteína P (P-gp) por lansoprazol.

Se desconoce la relevancia clínica.

Efectos de otros fármacos sobre lansoprazol

Fármacos que inhiben CYP2C19

Fluvoxamina

Se puede considerar la reducción de la dosis cuando se combina lansoprazol con fluvoxamina, un inhibidor de CYP2C19. Las concentraciones plasmáticas de lansoprazol aumentan hasta 4 veces lo normal.

Fármacos que inducen CYP2C19 y CYP3A4

Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 y CYP3A4, como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de lansoprazol.

Otro

Sucralfato / Antiácidos

El sucralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de lansoprazol. Por lo tanto, lansoprazol debe tomarse al menos 1 hora después de tomar estos medicamentos.

No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre lansoprazol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, aunque no se han realizado estudios formales de interacción.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras interacciones

Asociaciones no recomendadas

Metotrexato

Riesgo de aumento de la toxicidad del metotrexato debido a una menor eliminación.

No se recomienda la combinación con metotrexato en dosis > 20 mg / semana.

Combinación a tener en cuenta para dosis más bajas.

Asociaciones a tener en cuenta

Cianocobalamina

Riesgo de deficiencia de cianocobalamina después de un tratamiento prolongado (algunos años), la reducción de la acidez gástrica por estos fármacos puede disminuir la absorción digestiva de vitamina B12.

Inhibidores de tirosina quinasa

Riesgo de disminución de la biodisponibilidad del inhibidor de la tirosina quinasa, debido a su absorción dependiente del pH.

Micofenolato de mofetilo

Disminución de las concentraciones de ácido micofenólico en aproximadamente un tercio, con riesgo potencial de reducción de la eficacia.

Ulipristal

Riesgo de disminución del efecto de ulipristal, al reducir su absorción.

Warfarina

La coadministración de lansoprazol 60 mg y warfarina no afectó la farmacocinética de warfarina o el INR. Sin embargo, ha habido informes de aumento del INR y del tiempo de protrombina con la combinación de IBP y warfarina. Los aumentos en el INR y el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales y posiblemente la muerte. Se recomienda monitorizar el INR y el tiempo de protrombina en pacientes tratados con lansoprazol y warfarina.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Las frecuencias se definen como frecuentes ($> 1/100$; $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1 / 1.000$; $< 1/100$); raro ($> 1 / 10.000$; $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia	Anemia	Agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario				Shock anafiláctico	
Trastornos del metabolismo y la nutrición					Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Insomnio, alucinación, confusión		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo		Inquietud, vertigo, parestesia, somnolencia, temblores.		
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		
Desordenes gastrointestinales	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, flatulencia, sequedad de boca o garganta, pólipos en las glándulas fúndicas (benigno)		Glositis, candidiasis esofágica, pancreatitis, alteraciones del gusto	Colitis, estomatitis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas.		Hepatitis, ictericia		

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, picazón, erupción		Petequias, púrpura, caída del cabello, eritema multiforme, fotosensibilidad	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, fractura de cadera, muñeca o vértebras			
Trastornos del riñón y del tracto urinario			Nefritis intersticial		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	Edema	Fiebre, hiperhidrosis, angioedema, anorexia, impotencia		
Investigaciones				Aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, hiponatremia.	

Posología y grupo etario

Dosis

Tratamiento de la úlcera duodenal

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 2 semanas. En los pacientes cuya curación no sea completa después de este período, el tratamiento se continuará con la misma dosis durante 2 semanas más.

Tratamiento de la úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. La úlcera

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suele curarse en 4 semanas, pero en pacientes cuya curación no es completa después de este tiempo, el tratamiento puede continuarse con la misma dosis durante 4 semanas más.

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En pacientes cuya recuperación no es completa después de este período, el tratamiento puede continuarse con la misma dosis durante 4 semanas más.

Prevención de la esofagitis por reflujo.

15 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 30 mg por día si es necesario.

Erradicación de Helicobacter pylori

La dosis recomendada es de 30 mg de lansoprazol dos veces al día durante 7 días en combinación con una de las siguientes combinaciones:

250-500 mg de claritromicina dos veces al día + 1 g de amoxicilina dos veces al día;

250 mg de claritromicina dos veces al día + 400-500 mg de metronidazol dos veces al día.

Se logran tasas de erradicación de H. pylori de hasta 90% cuando se combina claritromicina con lansoprazol y amoxicilina o metronidazol.

Seis meses después del tratamiento de erradicación exitoso, el riesgo de reinfección es bajo y, por lo tanto, es poco probable que se produzca una recaída.

También se ha estudiado el uso de una dosis que consta de 30 mg de lansoprazol dos veces al día, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 400-500 mg de metronidazol dos veces al día.

Con esta combinación, se han observado tasas de erradicación más bajas que con las dosis de claritromicina. Pueden adaptarse para pacientes que no pueden tomar claritromicina como parte de la terapia de erradicación, cuando los niveles locales de resistencia al metronidazol son bajos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración del tratamiento será generalmente de 7 días, pero en ocasiones podrá extenderse hasta 14 días junto con el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Tratamiento de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica benigna inducida por AINE en pacientes que requieren tratamiento continuo con AINE

30 mg una vez al día durante cuatro semanas. En pacientes con cicatrización incompleta, el tratamiento puede continuarse durante cuatro semanas más. En pacientes de riesgo o con úlceras difíciles de curar, se puede utilizar un tratamiento de mayor duración y / o una dosis más alta.

Prevención de la úlcera duodenal y gástrica inducida por AINE en pacientes de riesgo (mayores de 65 años o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal) que requieran tratamiento prolongado con AINE

15 mg una vez al día. En caso de fracaso del tratamiento, se debe utilizar la dosis de 30 mg una vez al día.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática

La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg por día. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Se debe considerar un ajuste de dosis individual. Si los síntomas no se alivian en 4 semanas con una dosis diaria de 30 mg, se recomienda realizar más pruebas.

Síndrome de Zollinger-Ellison

La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han utilizado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida excede los 120 mg, debe dividirse y administrarse en dos dosis divididas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedad hepática grave o moderada deben mantenerse bajo vigilancia regular y se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria.

Población de adulto mayor

Debido al aclaramiento reducido de lansoprazol en los ancianos, puede ser necesario un ajuste individual de la dosis. No se debe exceder una dosis diaria de 30 mg en ancianos, a menos que existan indicaciones clínicas relevantes.

Población pediátrica

En ausencia de datos clínicos suficientes, no se recomienda el uso de lansoprazol en niños.

Debe evitarse el tratamiento en lactantes menores de 1 año, ya que los datos clínicos disponibles no han demostrado un efecto beneficioso del lansoprazol en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

**3.1.9.12. ATACAND® PLUS 32/12.5 MG TABLETAS
ATACAND® PLUS 16/12.5 MG TABLETAS**

Expediente : 20010690 / 19930255
Radicado : 20201169458 / 20201169444
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 32 mg de Candesartán Cilexetilo + 12.5 mg de Hidroclorotiazida
- Cada tableta contiene 16 mg de Candesartán Cilexetilo + 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión idiopática en pacientes que no han conseguido un control óptimo de la presión arterial con una monoterapia con el candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos de atacand plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida).

Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m² de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. hipopotasemia e hipercalcemia refractarias. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. La lactancia deberá interrumpirse en el caso en el que el tratamiento se considere esencial, estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión CLAVE 1-2020 Basada en CDS Noviembre 2018

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión CLAVE 1-2020 Basada en CDS Noviembre 2018**

Nueva dosificación

Hipertensión

Administración por vía oral

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza por lo general dentro de las primeras 4 semanas desde el inicio del tratamiento.

Cuando sea clínicamente adecuado, podrá considerarse un cambio directo de la monoterapia por Atacand Plus. Se recomienda la titulación de la dosis de candesartán cilexetilo en caso de cambio desde la monoterapia con hidroclorotiazida.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no esté controlada de manera óptima con candesartán cilexetilo 32 mg o Atacand Plus en dosis menores.

Administración

Atacand Plus se debe tomar una vez al día y se puede tomar con o sin alimentos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con daño renal leve a moderado (es decir, depuración de creatinina entre 30-80 ml/min/1,73 m² BSA), se recomienda titulación de la dosis. No se debe utilizar Atacand Plus en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m² de ASC).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con daño hepático: Se recomienda titulación de la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada. No se debe utilizar Atacand Plus en pacientes con daño hepático severo y/o colestasis.

Uso en niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Atacand Plus no ha sido establecida en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o a otras sulfonamidas. La hidroclorotiazida es una sulfonamida.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m² del ASC).

Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.

Gota.

El uso de candesartán cilexetil con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II) o daño renal moderado a severo (GFR <60 ml/min/1,73m²)

Nuevas precauciones o advertencias

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona (renin angiotensin aldosterone system, RAAS).

Hay pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble de la RAAS mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o el aliskireno.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. El uso de candesartan cilexetil con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (Tipo I o II) o con insuficiencia renal grave a moderada ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

Estenosis de la arteria renal

Otros productos medicinales que afectan el sistema reninaangiotensina-aldosterona, como por ejemplo los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en pacientes con riñón único. Se puede anticipar un efecto similar con antagonistas del receptor de angiotensina II.

Reducción del volumen intravascular

En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o de sodio, puede ocurrir hipotensión sintomática, como se ha descrito para otros agentes que actúan sobre el sistema reninaangiotensina- aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Atacand Plus hasta que esta afección haya sido solucionada.

Anestesia y cirugía

Puede ocurrir hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy rara vez, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración intravenosa de fluidos y/o vasopresores.

Insuficiencia renal

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema reninaangiotensina-aldosterona, se pueden anticipar los cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con Atacand Plus.

Insuficiencia hepática

Los tiazídicos se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones leves del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No hay experiencia clínica con Atacand Plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado una asociación potencial del cáncer de piel no melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) y carcinoma escamocelular (SCC)] con exposición a una dosis acumulativa ascendente de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos de casos y controles basado en el registro Nacional Danés de cáncer. Las acciones fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para NMSC, aunque no se ha establecido una relación causal.

Los pacientes que están tomando HCTZ deben recibir información de la asociación del NMSC con el uso de HCTZ y se les debe recomendar que vigilen su piel con regularidad para detectar cualquier lesión nueva e informar con prontitud cualquier lesión dérmica sospechosa. Se deben recomendar a los pacientes posibles medidas preventivas, tales como exposición limitada a la luz solar y protección adecuada cuando se expongan a la luz solar, con el fin de minimizar el riesgo de cáncer en la piel. Las lesiones dérmicas sospechosas se deben examinar pronto, incluyendo potencialmente exámenes histológicos de biopsias. También es posible que se deba reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado NMS previo.

Trasplante de riñón

Hay poca experiencia con respecto a la administración de Atacand Plus en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de riñón.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva). Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en el tratamiento de pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Por lo general, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina- angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Atacand Plus en esta población.

Desequilibrio electrolítico

Al igual que para cualquier paciente que recibe terapia con diuréticos, se deben determinar periódicamente los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

La hidroclorotiazida incrementa en forma dependiente de la dosis la excreción urinaria de potasio, lo cual puede producir hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo.

Según la experiencia con el uso de otros productos medicinales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Atacand Plus e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aliskiren, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal u otros productos medicinales que aumenten los niveles de potasio (p. ej. Heparina, cotrimoxazoles) puede aumentar los niveles séricos de potasio.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario ajustar la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. Durante la terapia con medicamentos tiazídicos, puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Sin embargo, en las dosis que contiene Atacand Plus, se han observado únicamente efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.

Generalidades

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedades renales subyacentes, incluida la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a ese sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raras veces, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con antagonistas del receptor de angiotensina II. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactosa

Esta especialidad farmacéutica contiene lactosa como excipiente, y por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o intolerancia a la glucosa-galactosa no deben usar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Los eventos adversos fueron leves y transitorios y comparables con los del placebo en estudios controlados con varias dosis de candesartán cilexetil/ hidroclorotiazida (candesartán cilexetil hasta 32 mg e hidroclorotiazida hasta 25 mg). La incidencia general de eventos adversos no mostró asociación con la edad o el sexo.

Los retiros del tratamiento a causa de eventos adversos fueron similares con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida (2,3 – 3,3%) y placebo (2,7 – 4,3 %).

Candesartán cilexetil

Se han reportado rara vez las siguientes reacciones adversas (<1/10.000) con candesartán cilexetil en experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

Trastornos de metabolismo y nutrición:
Hiperkalemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso:
Mareo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Tos.

Trastornos hepato biliares:
Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y trastornos óseos:
Dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios:

Daño renal, incluyendo falla renal en pacientes susceptibles.

Hidroclorotiazida

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o mayores. Las frecuencias usadas son: Infrecuente ($>1/1000$ y $<1/100$); raras ($<1/1000$) y desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Raros: Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmune:

Raros: Reacciones anafilácticas.

Trastornos oculares:

Desconocidos: Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Trastornos vasculares:

Raros: Angeítis necrotizante (vasculitis).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Infrecuentes: Reacciones de fotosensibilidad

Raros: Necrólisis epidérmica tóxica.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia desconocida: Lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma baso celular y carcinoma de células escamosas).

Trastornos renales y urinarios:

Raros: Disfunción renal y nefritis intersticial

Hallazgos de laboratorio

En general, no hubo influencias clínicamente importantes de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en las variables de laboratorio de rutina. Se reportaron incrementos en el ácido úrico sérico, glicemia y ALT (SGPT) sérica como eventos adversos con una frecuencia ligeramente mayor con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida (tasas crudas 1,1%, 1,0% y 0,9%, respectivamente) que con placebo (0,4%, 0,2% y 0%, respectivamente). Se han observado reducciones menores en la hemoglobina e incrementos en la AAT (SGOT) sérica en pacientes individuales que están recibiendo candesartán cilexetil/hidroclorotiazida. Se han observado aumentos de la creatinina, úrea o potasio, y disminución del sodio.

Nuevas interacciones

Datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo doble del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II o aliskiren está asociado a una frecuencia más alta de eventos adversos, tales como hipotensión, hiperkalemia y disminución de la función renal (incluyendo falla renal aguda), comparado con el uso de un solo agente de acción en el SRAA (véanse las secciones de contraindicaciones y advertencias especiales)

Las sustancias que han sido investigadas con candesartán cilexetilo en estudios clínicos de farmacocinética incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipina. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en estos estudios.

La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

El efecto antihipertensivo de Atacand Plus puede verse potenciado por otros antihipertensivos.

El efecto reductor del potasio de la hidroclorotiazida puede verse potenciado por otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (p. ej. otros

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico).

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotóxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda un monitoreo periódico de los niveles de potasio sérico cuando se administra Atacand Plus con este tipo de medicamentos.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o hidroclorotiazida. También puede ocurrir un efecto similar con los antagonistas del receptor de angiotensina II (angiotensin II receptor antagonists [AIIRA]) y se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de receptores de angiotensina II, incluyendo a Atacand Plus, puede ser atenuado por AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2 y ácido acetilsalicílico.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas del receptor de angiotensina II y AINE puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada y en los pacientes con depleción volumétrica.

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los AINE atenúan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

El colestipol y la colestiramina reducen la absorción de la hidroclorotiazida.

Las tiazidas pueden aumentar la respuesta a relajantes musculoesqueléticos no despolarizantes (por ej., tubocurarina).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo requerimientos de insulina en pacientes diabéticos, pueden aumentarse, disminuirse o no modificarse.

La tiazidas pueden reducir la respuesta arterial a la noradrenalina, pero no lo suficiente para impedir la efectividad del agente presor para uso terapéutico.

Se puede desarrollar hipokalemia durante el uso concomitante de esteroides o de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a la disminución de su excreción. Si es necesario recetar suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorearse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de manera acorde.

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos provocados por la amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los productos medicinales citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

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

No hay ninguna interacción clínicamente significativa entre la hidroclorotiazida y los alimentos.

3.1.9.13. CIALIS 20MG TABLETAS

Expediente : 19935680

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20201169613
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Eli Lilly Interamericana Inc

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Tadalafil

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto. Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafil incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafil y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (gmpc). Por ello, cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafil está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase ii o superior de la clasificación de la new york heart association (nyha) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (naion),

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la pde5.

La administración conjunta de inhibidores de la pde5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclase, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con cialis

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si cialis es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con cialis, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de cialis puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de naion en relación con la utilización de cialis y otros inhibidores de la pde5. Los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de naion agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la pde5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con cialis y consultar con un médico inmediatamente.

Disminución o pérdida súbita de audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la pde5, incluido cialis ® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la pde5, incluido cialis®. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la pde5 o con otros factores.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de cialis a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación child-pugh grado c). En caso de prescribirse cialis en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Alcohol

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como tadalafilo, un inhibidor de la pde5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Uso con inhibidores del cyp3a4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba cialis a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del cyp3a4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (auc).

Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de cialis con otros inhibidores de la pde5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar cialis en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cialis durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis no debe utilizarse durante la lactancia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cialis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a cialis, antes de conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS 01JUL15 PTC V2.0

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CDS 01JUL15 PTC V2.0 (24Ago2020)**

Nueva dosificación

Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg.

Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tadalafilo de 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes que prevean un uso frecuente de CIALIS® (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS®, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS® es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para CIALIS® en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

CIALIS® está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo (toronja) deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección Reacciones Adversas podría verse aumentada.

Transportadores

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección Contraindicaciones). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS (5,0 mg-20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de CIALIS. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva. En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea.

Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes – ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado.

Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna.

El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 mL de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej. R-warfarina)

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o Rwarfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina. Ácido Acetilsalicílico Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

3.1.9.14. CIALIS 5MG TABLETAS

Expediente : 20007296
Radicado : 20201169620
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Eli Lilly Interamericana Inc

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de Tadalafil

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto. Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (gmppc). Por ello, cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase ii o superior de la clasificación de la new york heart association (nyha) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (naion), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la pde5.

La administración conjunta de inhibidores de la pde5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclase, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Antes de iniciar el tratamiento con cialis

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si cialis es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con cialis, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir a una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicia una pauta de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de cialis puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de naion en relación con la utilización de cialis y otros inhibidores de la pde5. Los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de naion agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la pde5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con cialis y consultar con un médico inmediatamente.

Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque, en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición) se debe informar a los pacientes que dejen de tomar tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la pde5, incluido tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la pde5 o con otros factores.

Insuficiencia renal y hepática

Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (auc), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de cialis a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación child-pugh grado c). En caso de prescribirse cialis en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como tadalafilo, un inhibidor de la pde5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del cyp3a4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba cialis a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del cyp3a4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (auc).

Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de cialis con otros inhibidores de la pde5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar cialis en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.

Embarazo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de cialis durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cialis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a cialis, antes de conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS 01JUL15 PTC V.2.0 (24Ago20)

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CDS 01JUL15 PTC V.2.0 (24Ago2020)**

Nueva dosificación

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

Tadalafilo de 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes que prevean un uso frecuente de CIALIS® (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS®, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS® es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para CIALIS® en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

CIALIS® está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo (toronja) deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección Reacciones Adversas podría verse aumentada.

Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS® a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección Contraindicaciones). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS® (2,5 mg-20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de CIALIS®. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope.

Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluzida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea.

Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes - ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la tensión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (p.ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 mL de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p e.j. R-warfarina)

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o Rwarfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Ácido Acetilsalicílico

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

3.1.9.15. KIVEXA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954549
Radicado : 20201169415
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

Contraindicaciones:

Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a kivexa.

Hipersensibilidad al abacavir.

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las rhs pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una rhs por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo hla-b*5701. No obstante, las rhs por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

La evaluación del estado de hla-b*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado hla-b*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo hla-b*5701 ni en pacientes con sospecha previa de rhs por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Ziagen, trizivir, triumeq) sin importar la condición de hla-b*5701.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.

En cualquier paciente tratado con kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.

Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo hlab*5701, si se sospecha de rhs. El retraso para detener el tratamiento con kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.

Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.

Reiniciar productos que contienen abacavir después de rhs por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.

Sin importar el estado de hla-b*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si rhs no puede descartarse, kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, trizivir, triumeq) no debe reiniciarse.

Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de rhs también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir.

Los pacientes deben estar conscientes de que rhs puede ocurrir al reiniciar kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, trizivir, triumeq) y que reiniciar el kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, trizivir, triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

Descripción clínica de rhs por abacavir:

Las rhs por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las rhs por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las rhs por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con rhs empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis: se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa).

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica: en pacientes infectados por el vih con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (tar), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la tar. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como npc). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b - el uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis b (vhb) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis b, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del vhb.

Infecciones oportunistas - los pacientes que reciben kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el vih. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el vih.

Transmisión de la infección - se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del vih a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Infarto de miocardio

Varios estudios epidemiológicos y observacionales, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de abacavir, lamivudina o alfdc (siglas de la combinación fija de ambos medicamentos) en el embarazo humano. Por lo tanto la administración de alfdc en el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el registro de antirretrovirales durante el embarazo en más de 2,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el registro de antirretrovirales durante el embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal. Se ha evaluado la lamivudina en el registro de antirretrovirales durante el embarazo en más de 11,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el registro de antirretrovirales durante el embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal.

Abacavir y lamivudina han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal.

Ha habido reportes de elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de lactato, las cuales podrían deberse a disfunción mitocondrial, en los neonatos y los lactantes expuestos in utero o peri partum a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (inti). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias del lactato sérico. En muy raras ocasiones también ha habido reportes de retardo del desarrollo, convulsiones y otra enfermedad neurológica. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a inti in utero o peri partum. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del vih.

Lactancia

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los expertos en el área de la salud recomiendan que, donde sea posible, las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) no amamanten a sus hijos para evitar la transmisión del vih. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300mg de zidovudina o como en combivir o trizivir), la relaciónleche materna: plasma materno fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como trizivir), la relaciónleche materna: plasma materno fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/ml y no fue detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7ng/ml). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/ml). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han hecho estudios para investigar el efecto del abacavir o la lamivudina sobre el desempeño en la conducción de vehículos o la capacidad para operar maquinaria. Por otra parte, no puede predecirse un efecto deletéreo sobre esas actividades con base en la farmacología de estos productos medicinales. Al considerar la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinaria se deben tener presentes el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de kivexa.

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:

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





En cuanto a la modificación de dosificación La Sala no recomienda aceptar esta solicitud en lo atinente a pacientes con insuficiencia renal con depuración menor a 50 mL/min, dada que la modificación se basa en modelos de simulación que no tiene evidencia en la clínica.

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Tarjeta de alerta versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020

Nueva dosificación

Forma Farmacéutica: tabletas recubiertas

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

KIVEXA no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis.

Preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg.

KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

KIVEXA se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 30 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen) o lamivudina (Epivir). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones

- **Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg**
La dosis recomendada de KIVEXA en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.
- **Niños con un peso de menos de 25 kg**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KIVEXA no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso de menos de 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- **Pacientes de edad avanzada**
Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.
- **Insuficiencia renal**
Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con insuficiencia renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de KIVEXA en pacientes con una depuración de creatinina de menos de ~~30 mL/minuto.~~ 50mL/minuto.
- **Insuficiencia hepática**
Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con KIVEXA, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de ZIAGEN y EPIVIR. No se recomienda KIVEXA en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a KIVEXA.

Hipersensibilidad al abacavir

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLAB* 5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- **La evaluación del estado de HLA-B*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.**
- **KIVEXA no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B*5701 ni en pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. ZIAGEN, TRIZIVIR, TRIUMEQ) sin importar la condición de HLA-B*5701.**
- **Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de KIVEXA. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.**
- **En cualquier paciente tratado con KIVEXA, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.**
- **KIVEXA debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLAB* 5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con KIVEXA después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.**
- **Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de KIVEXA con el fin de evitar reiniciar el abacavir.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS sospechada por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, TRIZIVIR, TRIUMEQ) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el KIVEXA. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, TRIZIVIR, TRIUMEQ) y que reiniciar el KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, TRIZIVIR, TRIUMEQ) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

Descripción Clínica de RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis:

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre KIVEXA particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con KIVEXA debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica:

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR.

Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como NPC). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B:

El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si KIVEXA es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben KIVEXA o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las normas nacionales.

Infarto de Miocardio

Varios estudios epidemiológicos y observacionales, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Nuevas reacciones adversas

KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.

En lo que concierne a varios de los eventos adversos reportados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia variedad de otros productos medicinales utilizados en el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH o si son resultado del proceso patológico subyacente.

Los eventos adversos de abacavir o lamivudina se enlistan en las siguientes tablas por sistema corporal y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), poco común ($>1/1,000$, $<1/100$), raro ($>1/10,000$, $<1/1000$), muy raro ($<1/10,000$).

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si KIVEXA ha sido discontinuado en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo supervisión médica directa.

Datos de los Estudios Clínicos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Poco común: neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Común: hipersensibilidad a medicamentos	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Común: anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Común: cefalea	Común: cefalea
Trastornos gastrointestinales	Común: náuseas, vómito, diarrea	Común: náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea
Trastornos hepatobiliares:		Poco común: elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Común: erupción
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración	Común: fiebre, letargo, fatiga	Común: fatiga, malestar general, fiebre

Población Pediátrica

La base de datos que respalda la dosificación de una vez al día con KIVEXA en pacientes pediátricos viene del estudio ARROW (COL105677) en el que 669 sujetos pediátricos infectados con VIH -1 recibieron abacavir y lamivudina tanto una vez como dos veces al día (véase Estudios Clínicos). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados con VIH -1 con un peso de al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como KIVEXA una vez al día. No se identificaron situaciones de seguridad adicionales en sujetos pediátricos recibiendo dosificación tanto una vez como dos veces al día comparados con adultos.

Datos postcomercialización

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso posterior a la aprobación de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Muy raro: aplasia pura de glóbulos rojos
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Común: hiperlactatemia Raro: ¹ Acidosis láctica	Común: hiperlactatemia Raro: ¹ Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso		Muy raro: parestesia, se ha notificado neuropatía periférica aunque una relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Raro: pancreatitis, pero la relación causal con el abacavir es incierta	Raro: elevaciones de la amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con la lamivudina es incierta
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: erupciones (sin síntomas sistémicos) Muy raro: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Común: alopecia
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo		Común: artralgia, trastornos musculares Raro: rabdomiólisis

¹ acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad:

La reacción de hipersensibilidad (RHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o de constitución como letargo y malestar

Piel:	Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)
Tracto gastrointestinal:	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales
Vías respiratorias:	Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias
Misceláneos:	Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológico/psiquiátrico	Dolor de cabeza, parestesia
Hematológico:	Linfopenia
Hígado/páncreas:	Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática
Musculo esquelético:	Mialgia, raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urología:	Creatinina elevada, insuficiencia renal

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las acciones también han ocurrido con poca frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad (ver previamente) antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha presentado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas previos de RHS (i.e., pacientes previamente considerados como tolerantes al abacavir).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir ver Advertencias y precauciones.

Nuevas interacciones

Como KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que se han identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con KIVEXA. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inducen este sistema enzimático. La lamivudina no inhibe las enzimas del citocromo P450. El abacavir muestra un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado in vitro que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP 2D6. Los estudios in vitro han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1). Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del P450.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Efecto de Abacavir sobre la Farmacocinética de Otros Agentes In vitro

Abacavir no demostró una inhibición, o demostró una inhibición débil del transportador de fármacos transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp) e inhibición mínima de transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), OCT2 y proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 2-K (MATE2-K). Abacavir, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de estos transportadores de fármacos. Abacavir es un inhibidor de MATE1 in vitro, sin embargo, abacavir tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de MATE1 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 600 mg).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Abacavir

In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2) o MRP4, por lo tanto, fármacos que modulan estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP).

Interacciones aplicables al abacavir

Etanol: El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Riociguat: In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis única de riociguat (0.5 mg) a pacientes con VIH que reciben la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg una vez al día) condujo a una ABC(0-∞) de riociguat aproximadamente tres veces más alto en comparación con el historial del ABC(0-∞) de riociguat reportado en sujetos sanos. Puede ser necesario reducir la dosis de riociguat, consulte el etiquetado del producto riociguat para recomendaciones de dosificación.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, lamivudina no demostró débil o nula inhibición de los transportadores OATP1B3, BCRP o Pgp, MATE1, MATE2-K o OCT3. Lamivudina, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC₅₀ de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) han demostrado que aumentan las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones aplicables a la lamivudina

Sorbitol: La administración concomitante de una solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral dio como resultado una disminución dosisdependiente del 14%, 32% y 36% en la exposición a la lamivudina (AUC₀₋₂₄) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trimetoprim: La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la toxoplasmosis.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gen viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones de dosis fija conteniendo emtricitabina.

Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020 e Información para prescribir versión GDS21/ IPI18 de 11 de mayo de 2020, se deben ajustar al presente concepto.

3.1.9.16. ROSINA® CD 3MG/0,03MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20092526
Radicado : 20201169553
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 3 mg de Drospirenona + 0.03 mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:
Anticonceptivo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Trombosis, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, enfermedad hepática. Cáncer de mama o genital

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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 03
- Información para prescribir versión 02

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica de eficacia y seguridad de la asociación, teniendo en cuenta los posibles efectos de las hormonas sexuales en este grupo etario (menores de 18 años).

Adicionalmente, la Sala considera que se debe conservar en contraindicaciones lo relacionado con Pancreatitis o antecedentes de Pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa.

**3.1.9.17. ISOCORD COMPRIMIDOS
ISOCORD® SUBLINGUAL**

Expediente : 37247 / 37246
Radicado : 20201171102 / 20201171097
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Laboratorios Bago de Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 10 mg de Isosorbide Dinitrato
- Cada tableta sublingual contiene 5 mg de Isosorbida Dinitrato al 25% en lactosa equivalente a Isosorbida Dinitrato

Forma farmacéutica:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Tableta
- Tableta sublingual

Indicaciones:

Tratamiento profiláctico de la angina de pecho, tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la isosorbide, anemia marcada, trauma o hemorragia cerebral. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma. Intolerancia a lactosa. Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia), o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Revisión 16-Junio-2.020
- Información para prescribir versión Revisión 16-Junio-2.020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que justifique el uso producto de la referencia en la indicación de insuficiencia ventricular aguda.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La mayoría de las reacciones adversas del dinitrato de isosorbida son consecuencia de sus efectos farmacodinámicos y dependiente de la dosis.

Las categorías de frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida /no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: aumento de los síntomas de angina de pecho.

Raras: taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso.

Frecuentes: Cefalea, ligera sensación de inestabilidad al levantarse, vértigo, somnolencia.

Raras: mareos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Muy raras: acidez gástrica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas (rash, prurito, eritema), dermatitis de contacto Frecuencia no conocida: dermatitis exfoliativa

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: colapso circulatorio (a veces acompañado de bradiarritmia y síncope)

Raras: hipotensión postural, rubor.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia.

Como otros nitratos, con frecuencia Dinitrato de Isosorbida provoca dolores de cabeza dosis-dependientes debido a la vasodilatación cerebral. Éstos desaparecen después de unos días a pesar del tratamiento de mantenimiento. Si el dolor de cabeza persiste durante el tratamiento de mantenimiento, se debe tratar con analgésicos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suaves. Los dolores de cabeza sin respuesta son una indicación para reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Se han comunicado casos de hipotensión grave con el empleo de nitratos, con náuseas, vómitos, inquietud, palidez y sudoración excesiva.

Es extremadamente raro que los nitratos orgánicos a las dosis habituales causen metahemoglobinemia en pacientes aparentemente normales. Durante el tratamiento con estos medicamentos puede aparecer hipoxemia temporal como consecuencia de la relativa redistribución del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas. Especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria, este hecho puede conducir a una hipoxia miocárdica.

Nuevas interacciones

Los nitratos pueden causar hipotensión como resultado de la vasodilatación periférica. El alcohol puede intensificar este efecto, y además, puede acentuar la disminución de la capacidad de reacción.

Los pacientes a quienes se les prescriba Dinitrato de isosorbida deben ser advertidos al respecto.

- Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, han demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administran con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosinamonofofato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado no deben recibir simultáneamente inhibidores de la 5- fosfodiesterasa.
- El efecto vasodilatador del dinitrato de isosorbida puede intensificarse por la administración concomitante de otros fármacos o sustancias que posean un mecanismo de acción antihipertensivo o presenten hipotensión como parte de su perfil de reacciones adversas (por ejemplo: otros fármacos vasodilatadores, antihipertensivos, betabloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores beta adrenérgicos, fenotiacinas, fármacos neurolépticos, antidepresivos tricíclicos).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El dinitrato de isosorbida puede aumentar el efecto hipertensor de la dihidroergotamina (por ejemplo, incrementando la presión arterial sistólica en bipedestación), debido al aumento de la biodisponibilidad oral de ésta.
- Los nitratos pueden dar falsos negativos en la determinación del colesterol sérico por el método de Zlatkis-Zak.

3.1.9.18. MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20201171849
Fecha : 23/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:

Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Indicaciones:

Anticoncepcion menorragia idiopatica y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado;
Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;
Infección del aparato genital inferior;
Endometritis posparto;
Aborto infectado en los últimos tres meses;
Cervicitis;
Displasia cervical;
Malignidad uterina o cervical;
Tumores dependientes de progestágenos;
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- indicadores de isquemia cerebral transitoria
- cefalea excepcionalmente intensa
- ictericia
- aumento marcado en la presión arterial
- enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando mirena se utiliza en esta indicación.

- no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'posología y método de administración' se debe de determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de mirena.

Si la mujer continúa usando el mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades hemorrágicas.

Oligomenorrea/amenorrea

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior.

Cuando mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo a) después de la colocación de un diu, aunque es extremadamente raro que esto suceda. Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un diu pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de mirena. Dado que mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

Un mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo.

Se debe instruir a la mujer sobre el modo de controlar los hilos de mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de diu (n = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de mirena y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de diu de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (n = 39,009 mujeres que utilizan mirena o diu de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (ic del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación. Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	lactancia al momento de la colocación	sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ? 36 Semanas después Del parto	5.6 (ic del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (ic del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 Semanas después Del parto	1.6 (ic del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (ic del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue 0.02%. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado.

Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos x para localizar mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de mirena.

La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 23
- Información para prescribir versión CCDS 23

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en precauciones o advertencias tromboembolismo venoso agudo.

La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Forma de administración

Mirena se inserta en la cavidad uterina y es eficaz durante 6 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, y protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de cinco años y a 9 µg/24 horas después de 6 años. La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo, hasta 5 años y 15 µg/día en el tiempo, hasta 6 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

Mirena, si se inserta conforme a las instrucciones de inserción, tiene una tasa de falla anticonceptiva de aproximadamente 0.2% en 1 año y una tasa acumulada de falla de aproximadamente 0.7% en 5 años.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el uso de Mirena después de los 5 años, la tasa de falla anticonceptiva durante el Año 6 fue de 0.29%.

- **Inserción y extracción/sustitución**

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación. En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo. Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente, considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación. Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 6 años en la indicación de anticoncepción y después de 5 años en las indicaciones para menorragia idiopática y protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, el retiro debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es retirado en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales dentro de un lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo. Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de un Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino está intacto. Durante extracciones difíciles, se han comunicado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- Instrucciones de uso y manejo

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- Enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa. Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada. Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- 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.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración'.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena. Si la mujer continúa usando el Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del Año 6 del uso de Mirena, el 31% y el 24% de las usuarias de Mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente.

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico. Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda. Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un Mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo. Se debe instruir a la mujer sobre el modo de revisar los hilos de Mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6- 2.5) por cada 1000 colocaciones. En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes,

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, el 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y el 67% sangrado irregular después de la inserción posmenstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Concomitantemente, se experimentó amenorrea en el 0% y sangrado poco frecuente en el 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente. Hacia fines del Año 6 del uso de Mirena, el 2% y el 15% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en el 24% y sangrado infrecuente en el 31% de las usuarias de Mirena.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año. Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: reacciones adversas al fármaco

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina***		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes" <en caso de que la indicación PE no esté registrada, deben borrarse las referencias a ensayos de PE y los asteriscos correspondientes>

***Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación. En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.

Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas constante en el Año 6.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto versión CCDS 23 e Información para prescribir versión CCDS 23 al presente concepto.

3.1.9.19. ALKA SELTZER® TABLETAS

Expediente : 20047307
Radicado : 20201174579
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta efervescente contiene 0.324 g de Ácido Acetil Salicílico + 1.976 g de Bicarbonato de Sodio + 1 g de Ácido Cítrico.

Forma farmacéutica: Tableta efervescente

Indicaciones:

Analgésico, antiácido, coadyuvante tratamiento de trastornos dispépticos generados por exceso en bebidas no alcohólicas y comidas

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. discrasias sanguíneas, embarazo, lactancia, niños menores de 12 años no deben usar bajo ninguna circunstancia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias: insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión 01 basado en CCDS 07

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir versión 01 basado en CCDS 07**

Nueva dosificación

Adultos 1 ó 2 tableta(s) efervescente(s) disuelta(s) en agua cada 6 horas. No deben tomarse más de 8 tabletas efervescentes en 24 horas, si los síntomas persisten consulte a su médico

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acético salicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Discrasias sanguíneas. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática severa. Insuficiencia cardíaca severa. Combinado con metotrexate a dosis de 15mg/semana o más. Embarazo, lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar bajo ninguna circunstancia

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Hipersensibilidad a los analgésicos, antiinflamatorios y antirreumáticos y si tiene otras alergias. Tratamiento concomitante con anticoagulantes. Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular. Antes o después de una cirugía ya que puede conducir a un incremento del sangrado. el ácido acetilsalicílico reduce la excreción del ácido úrico. Esto puede desencadenar ataques de gota en pacientes propensos. Los productos que contienen ácido acetilsalicílico no deben usarse en adolescentes para infecciones virales, con o sin fiebre, sin consultar a un médico. En pacientes que padecen deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

3.1.9.20. DAIBOVET® GEL 50 MCG + 0.5 MG/G

Expediente : 20093919
Radicado : 20201174657
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 100 g de gel contiene 5 mg de Calcipotriol Base + 50 mg de Betametasona Base

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Tratamiento tópico de la psoriasis

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Daivobet® está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular. Debido al contenido de calcipotriol, daivobet® está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Debido al contenido de corticosteroides, daivobet® está contraindicado en las siguientes condiciones: lesiones virales de la piel (por ejemplo, herpes

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosáceo, rosácea, úlceras y heridas.

Advertencias y precauciones:

Sobre el sistema endocrino: se encontraron reacciones adversas en relación con tratamiento sistémico de corticosteroides, tales como la supresión adrenocortical o impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus, también pueden ocurrir durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos, ya que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa del cuero cabelludo y del cuerpo, en el que se empleó una combinación de dosis altas de daivobet® gel (aplicación en cuero cabelludo) y altas dosis de daivobet® ungüento (aplicación corporal), 5 de 32 pacientes mostraron una disminución en el límite normal de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (acth) después de 4 semanas de tratamiento. Alteraciones visuales: el uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc). Efectos sobre el metabolismo del calcio: debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima semanal (100g), los niveles séricos de calcio se normalizan rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Reacciones adversas locales: daivobet® gel contiene un potente esteroide del grupo iii por lo que debe evitarse el tratamiento concurrente con otros esteroides sobre la misma área tratada. La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Debe instruirse al paciente para un uso correcto del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas. Infecciones concomitantes de la piel: cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con terapia antimicrobiana. Sin embargo, si la infección empeora, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Interrupción del tratamiento: cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos de rebote cuando

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo posterior al tratamiento.

Uso a largo plazo: con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide. Situaciones no evaluadas. No hay experiencia con el empleo de daivobet® en psoriasis guttata. Tratamiento simultáneo y exposición uv: daivobet® ungüento para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con daivobet® gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero sólo se cuenta con experiencia limitada con relación a la combinación de daivobet® con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, o con otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia. Durante el tratamiento con daivobet® gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz solar natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación uv si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas a los excipientes. Daivobet® gel contiene butilhidroxitolueno (e321) como un excipiente, el cual puede producir reacciones locales en la piel (por ejemplo dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. Nuevas interacciones. No se han realizado estudios de interacciones con daivobet®. Nueva información para embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir. Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de daivobet® gel en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad reproductiva, aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 por embarazo) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de mujeres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse daivobet® gel cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales. Lactancia: la betametasona se excreta en leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante es poco probable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir daivobet® a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique daivobet® en los senos durante el periodo de lactancia. Fertilidad: los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o dipropionato de betametasona no han mostrado disfunciones en la fertilidad masculina y femenina. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

daivobet® gel tiene un efecto nulo o despreciable sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 29-ABR-2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión 29-ABR-2020**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Daivobet® gel debe aplicarse en las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuarse tras revisión médica y bajo supervisión médica constante.

Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe exceder el 30%.

Si se usa en el cuero cabelludo

Pueden tratarse con Daivobet® gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1g y 4g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4g equivalen a una cucharadita).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y renal

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en pacientes con insuficiencia renal severa o trastornos hepáticos severos no han sido evaluadas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Daivobet® gel en niños menores de 18 años no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles en niños de 12 a 17 años se describen en las secciones 7.8 y 8.1.

Método de administración

Daivobet® gel no debe aplicarse directamente en la cara o en los ojos. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el cabello en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de Daivobet® gel. Daivobet® gel debe permanecer en la piel cabelluda durante la noche o durante el día. El frasco de Daivobet® gel debe agitarse antes de usarse y debe aplicarse en el área afectada. Las manos deben lavarse después de su uso.

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseados (Reacciones adversas)

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis agrupado de la información de estudios clínicos incluyendo estudios de seguridad posteriores a la autorización y notificaciones espontáneas.

La reacción adversa reportada más frecuentemente durante el tratamiento es prurito. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA SOC, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente reportadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $<1/10$)
Poco Frecuentes	($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)
Raras	($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)
Muy raras	($<1/10,000$)

Infecciones e infestaciones	
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Infección cutánea* Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Irritación ocular
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$	Prurito
Poco Frecuentes $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Exacerbación de la psoriasis Dermatitis Eritema Sarpullido** Acné Sensación de ardor en la piel Irritación cutánea Piel seca
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Estrias cutáneas Exfoliación cutánea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco Frecuente $\geq 1/1,000$ a $<1/100$	Dolor en el sitio de aplicación***
Rara $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$	Efecto de recaída

* Se han reportado infecciones cutáneas, incluidas infecciones bacterianas, micóticas y virales.

** Se han reportado varios tipos de reacciones alérgicas tales como sarpullido eritematoso y sarpullido pustuloso.

*** El ardor en el sitio de aplicación se incluye en la categoría de dolor en el sitio de aplicación

Se considera que las siguientes reacciones adversas están relacionadas con las clasificaciones farmacológicas de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, sarpullido, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos después del uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria.

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales después de la administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse supresión adrenocortical, cataratas, infecciones, impacto en el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente después de un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo.

Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad en poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 216 sujetos adolescentes fueron tratados en tres estudios clínicos abiertos.

Vea la sección 8.1 para obtener más detalles sobre los estudios.

3.1.9.21. VIMPAT® 10MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20201174648
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 1000 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 de adición en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

- reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
- pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo av de segundo o tercer grado).
- embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Nuevas precauciones o advertencias:

Precauciones y advertencias

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- un componente llamado metil parahidroxibenzoato de sodio (e219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- aspartame (e951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.- Terapia de Adición
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.- Terapia de Adición

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.- Terapia de Adición**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.- Terapia de Adición**

Nueva dosificación

Posología:

Adultos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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), 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 de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos

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

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis 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 de adición) también se puede iniciar 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 (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

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 de 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).

Poblaciones Especiales

3.2.1 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 Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR > 30 mL/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación 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 pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima. En todos los 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 en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos 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. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

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 (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños. Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

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® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos).

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg).

Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida.

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- **Sorbitol** (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- **Sodio.** Una marca de graduación de la solución oral (5 mL) contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- **Aspartame (E951)**, una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica). Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos
Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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 de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a 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 lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista 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 frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq$

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/100 a <1/10), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ 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.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: 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 con epilepsia tratados con lacosamida.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (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 auricular 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 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 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).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 del sistema nervioso.**
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- **Trastornos cardíacos.**
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- **Trastornos hepatobiliares.**
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos ($n = 408$) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido in vivo pero son posibles en base a los datos in vitro.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Análisis poblacionales de farmacocinética en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo.

Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg). La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

3.1.9.22. DELT-SOMAT®

Expediente : 20018740
Radicado : 20201178195
Fecha : 30/09/2020
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 3 mg de Somatostatina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de fístulas intestinales pancreáticas.

Tratamiento sintomático de la excesiva secreción de los tumores del

Sistema endocrino del aparato gastrointestinal.

Tratamiento de la hemorragia aguda severa, resultado de úlceras

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Gástricas y duodenales o gastritis hemorrágica y várices en el esófago
Reconocidas en la endoscopia.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la somatostatina

Precauciones y advertencias:

1. Debido a su efecto inhibidor sobre la secreción de insulina y glucagón, la administración de este producto puede, al comienzo del tratamiento, provocar una caída transitoria del nivel de glucosa en la sangre.
2. Se exige precaución en pacientes diabéticos insulino-dependientes, y se debe medir la glucosa sanguínea cada 3-4 horas. La administración simultánea de azúcares que requieren insulina, si es posible se debe evitar. Si es necesario, la insulina se debe administrar simultáneamente.
3. Durante la administración continua, la solución se debe infundir continuamente, y el intervalo entre las 2 infusiones no debe ser más de 3 minutos, se puede utilizar bomba de infusión.
4. Este producto se debe utilizar bajo la dirección de un médico.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 02

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión 02**

Nueva dosificación

Dosis y administración

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Administración intravenosa (inyección intravenosa o gotas intravenosas) La Somatostatina se administra vía intravenosa, mediante inyección de bolo lento (3-5min) de 0.25mg o mediante infusión continua a una tasa de 0.25mg/hora (equivalente a aproximadamente 0.0035mg/kg peso corporal/horas) El polvo liofilizado se debe reconstituir con 1ml de solución salina fisiológica inmediatamente antes del uso. Para infusión continua, 3mg de este producto deben utilizarse para preparar una infusión que pueda ser utilizada por 1 hora (El solvente puede ser solución salina o inyección de Dextrosa al 5%). La tasa se debe ajustar para garantizar un flujo de 0.25mg de este producto por hora. Para el tratamiento de hemorragia severa aguda del tracto gastrointestinal superior, incluyendo de várices esofágicas, se recomienda iniciar con una inyección intravenosa lenta de 0.25mg (reconstituida con 1ml de solución salina) de este producto como dosis de carga, luego inmediatamente seguido por una infusión intravenosa a una tasa de 0.25mg/hora. Cuando el intervalo entre las 2 infusiones es más de 3-5 minutos, se recomienda una inyección adicional intravenosa lenta de 0.25mg para asegurar un tratamiento continuo. Una vez que ha cesado la hemorragia (usualmente entre las 12 y las 24 horas), el tratamiento debe continuarse por 48-72 horas para evitar nueva hemorragia. El tratamiento hasta 120 horas se ha realizado usualmente en esta indicación.

**3.1.9.23. SIRDALUD® 4 mg Tableta
SIRDALUD**

Expediente : 21786 / 21767
Radicado : 20201181749 / 20201181755
Fecha : 06/10/2020
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición:

- Cada tableta contiene 4 mg de Tizanidina
- Cada tableta contiene 2 mg de Tizanidina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Relajante muscular, útil en el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple y en otros desordenes de la médula espinal.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida a la tizanidina o a cualquiera de los excipientes.
- disfunción hepática grave.
- el uso simultáneo de la tizanidina con inhibidores potentes del cyp1a2, como la fluvoxamina o el ciprofloxacino está contraindicado.

Precauciones y advertencias:

Inhibidores del citocromo p450 (cyp)

No se recomienda el uso simultáneo de sirdalud con inhibidores moderados de la cyp1a2.

Se debe tener cautela al administrar sirdalud con medicamentos capaces de prolongar el intervalo qt.

Hipotensión arterial

Puede manifestarse hipotensión durante el tratamiento con sirdalud y también como resultado de interacciones farmacológicas con inhibidores de la cyp1a2 o antihipertensores. Entre las manifestaciones importantes de hipotensión figuran casos de lipotimia y colapso circulatorio.

Síndrome de retirada

Se han observado taquicardia e hipertensión de rebote tras la retirada brusca de sirdalud, cuando este se administraba de forma crónica o en dosis elevadas o junto con antihipertensores. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Sirdalud no debe suspenderse de forma brusca, sino que se ajustará la dosis reduciéndola gradualmente.

Disfunción hepática

Se ha descrito disfunción hepática en asociación con la tizanidina (aunque raramente con dosis diarias de hasta 12 mg), por lo que se recomienda supervisar las pruebas de la función hepática una vez al mes durante los primeros cuatro meses en los pacientes que reciben dosis de 12 mg o mayores o que presentan síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática, como náuseas, anorexia o cansancio idiopáticos. Si las cifras séricas de alanina-transaminasa (alat) o de aspartato-transaminasa (aspt) son constantemente mayores que

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el triple del límite superior del intervalo normal de valores, se debe suspender el tratamiento con sirdalud.

Pacientes con disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <25 ml/min), la exposición sistémica a la tizanidina puede ser hasta 6 veces mayor que la de un paciente con función renal normal. Por consiguiente, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg administrada una vez al día.

Reacciones de hipersensibilidad

En asociación con tizanidina, se han notificado reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, dermatitis, exantema, urticaria, prurito y eritema. Se recomienda una observación cuidadosa del paciente durante uno o dos días tras la administración de la primera dosis. Si se observa anafilaxia o angioedema con choque anafiláctico o dificultades respiratorias, el tratamiento con sirdalud se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes que padezcan somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión deben abstenerse de efectuar actividades que requieran una vigilancia extrema, como son la conducción de vehículos o el manejo de máquinas.

Embarazo

Resumen de riesgos

Dado que se tiene escasa experiencia con el uso de sirdalud, este no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos.

Datos en animales

Los estudios de reproducción realizados en ratas y en conejas no han revelado indicios de teratogenia. En las ratas, las dosis de 10 y 30 mg/kg/d prolongan la duración de la gestación. Se ha observado una mayor pérdida pre y posnatal de crías y un retraso del desarrollo. Con esas dosis, las progenitoras presentaban signos pronunciados de relajación muscular y sedación. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 2,2 y 6,7 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg/d.

Lactancia

Resumen de riesgos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se eliminan cantidades pequeñas de tizanidina en la leche de las ratas. Como no se dispone de datos en los seres humanos, no debe administrarse sirdalud a madres lactantes.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba de embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se sometan a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con sirdalud.

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear que se han llevado a cabo estudios en animales que evidencian que sirdalud puede ser nocivo para el feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear usen métodos anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con sirdalud y durante 1 día tras la interrupción del mismo.

Fecundidad

Datos en animales

No se ha observado menoscabo de la fecundidad en las ratas machos con dosis de 10 mg/kg/día ni en las ratas hembras con dosis de 3 mg/kg/d. La fecundidad disminuyó en las ratas machos tratadas con dosis de 30 mg/kg/d y en las hembras que recibieron 10 mg/kg/d. Basándose en la superficie corporal, estas dosis fueron 6,7 y 2,2 veces mayores que la dosis humana máxima recomendada de 0,72 mg/kg. Con estas dosis se registraron efectos sobre el comportamiento materno y signos clínicos como sedación pronunciada, disminución de peso y ataxia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2020-PSB/GLC-1130-s de 30 de Julio de 2020
- Información para prescribir versión 2020-PSB/GLC-1130-s de 30 de Julio de 2020

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información clínica actualizada sobre la utilidad del medicamento en el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple y otros trastornos de la médula espinal.

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas reacciones adversas

Con dosis bajas, como las que se recomiendan para el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos, se han comunicado reacciones adversas (por lo general leves y pasajeras) de somnolencia, fatiga (cansancio), mareos, boca seca, disminución de la presión arterial, náuseas, trastorno gastrointestinal y transaminasa elevada.

Las reacciones adversas registradas con las dosis bajas son más frecuentes e intensas con las dosis más elevadas que se recomiendan para el tratamiento de la espasticidad, pero rara vez revisten una severidad que obligue a interrumpir el tratamiento. También se han descrito las reacciones adversas siguientes: hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastorno del sueño, alucinación, hepatitis. Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se presentan por orden de frecuencia decreciente. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy rara ($< 1/10\,000$).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Somnolencia, mareo
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Trastorno gastrointestinal, boca seca
Frecuentes:	Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga (cansancio)
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Presión arterial disminuida, transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida) Desde la autorización de Sirdalud se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas o en casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto y podría haber factores de confusión, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se indica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario:	Reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, angioedema y urticaria
Trastornos psiquiátricos:	Alucinación, estado confusional
Trastornos del sistema nervioso:	Vértigo
Trastornos vasculares:	Síncope
Trastornos oculares:	Visión borrosa
Trastornos hepatobiliares:	Hepatitis, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Erupción, eritema, prurito, dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Astenia, síndrome de abstinencia

Síndrome de abstinencia

Se han descrito casos de taquicardia e hipertensión de rebote después de la retirada brusca de Sirdalud. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría provocar un accidente cerebrovascular.

Nuevas interacciones

La coadministración de fármacos capaces de inhibir la actividad de la CYP1A2 puede aumentar la concentración plasmática de tizanidina. Las concentraciones plasmáticas elevadas de tizanidina pueden producir síntomas de intoxicación, como la prolongación del intervalo QT(c).

La coadministración de fármacos capaces de inducir la actividad de la CYP1A2 puede reducir la concentración plasmática de tizanidina. Las concentraciones plasmáticas reducidas de tizanidina pueden disminuir el efecto terapéutico de Sirdalud.

Interacciones observadas que suponen una contraindicación

El uso simultáneo de Sirdalud con fluvoxamina o ciprofloxacino, ambos inhibidores de la CYP1A2, está contraindicado. El área bajo la curva (AUC) de la tizanidina se multiplicó por 33 cuando se administró Sirdalud con fluvoxamina y por 10 cuando se administró con ciprofloxacino. La hipotensión clínicamente significativa y prolongada puede provocar somnolencia, mareos y disminución de la capacidad

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



psicomotora. Las concentraciones plasmáticas elevadas de tizanidina pueden producir síntomas de intoxicación, como la prolongación del intervalo QT(c).

Interacciones observadas que desaconsejan el uso concomitante

No se recomienda la coadministración de Sirdalud con otros inhibidores de la CYP1A2, como los antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), la cimetidina, las fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), el rofecoxib, los anticonceptivos orales y la ticlopidina.

Interacciones observadas que deben tomarse en consideración

Se debe tener cautela cuando se administre Sirdalud con fármacos que prolongan el intervalo QT (como la cisaprida, la amitriptilina y la azitromicina, entre otros).

Antihipertensores

El uso simultáneo de Sirdalud con antihipertensores, incluidos los diuréticos, puede producir ocasionalmente hipotensión y bradicardia. En algunos pacientes se han observado taquicardia e hipertensión de rebote tras la suspensión brusca de Sirdalud cuando se administraba con un antihipertensor. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría provocar un accidente cerebrovascular.

Rifampicina

La coadministración de Sirdalud con rifampicina reduce en un 50% la concentración de tizanidina. Por lo tanto, es posible que disminuya el efecto terapéutico de Sirdalud durante el tratamiento con rifampicina, lo cual puede revestir importancia clínica en algunos pacientes. Se debe evitar la coadministración prolongada y, si se considera la posibilidad de coadministración, puede que sea necesario un ajuste (aumento) cuidadoso de la dosis.

Uso de cigarrillos

Cuando se administra Sirdalud a personas fumadoras (más de 10 cigarrillos diarios), la exposición sistémica a la tizanidina disminuye alrededor del 30%. En fumadores empedernidos, el tratamiento prolongado con Sirdalud puede requerir dosis mayores que las usuales.

Bebidas alcohólicas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Sirdalud se debe evitar o reducir al mínimo el consumo de bebidas alcohólicas, ya que puede aumentar el riesgo de eventos adversos (como la sedación y la hipotensión). Sirdalud puede potenciar el efecto depresor del alcohol sobre el sistema nervioso central.

Interacciones teóricas que deben tomarse en consideración

Los sedantes, los hipnóticos (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y otros fármacos (como los antihistamínicos) pueden acrecentar el efecto sedante de la tizanidina. Debido a un posible efecto hipotensor aditivo, no se debe administrar Sirdalud cuando se utilicen otros agonistas adrenérgicos α_2 (como la clonidina).

3.1.9.24. EQUILID CAPSULAS 50 MG

Expediente : 19934906
Radicado : 20201181763
Fecha : 06/10/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 50 mg de Sulpirida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

- neuroléptico.
- tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo, prolactinomas de la hipófisis y cáncer de mama.
- feocromocitoma
- lactancia.
- asociación con levodopa o medicamentos antiparkinsonianos (incluido el ropinirol).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- porfiria aguda.
- menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

- prolongación del intervalo qt2: sulpirida podría inducir una prolongación del intervalo qt.

Se sabe que este efecto aumenta el riesgo de arritmias ventriculares graves, tales como torsade de pointes.

Antes de iniciar la administración y, si es posible, de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda tomar en cuenta los factores que podrían favorecer la aparición de este trastorno del ritmo, a saber:

- bradicardia menor de 55 pulsaciones por minuto,
 - desbalance electrolítico, en particular hipopotasemia,
 - prolongación congénita del intervalo qt,
 - tratamiento en curso con un medicamento que probablemente produzca acentuada bradicardia (< 55 pulsaciones por minuto),
 - hipopotasemia,
 - reducción de la conducción intracardiaca
 - prolongación del intervalo qtc.
- evento cerebrovascular:

En estudios clínicos aleatorizados vs. Placerebo realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, se observó un aumento de 3 veces más del riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo de ese aumento en el riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo con otros medicamentos antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes no pueden ser descartados. Sulpirida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de evento cerebrovascular.

- como con otros neurolépticos, podría presentarse un síndrome neuroléptico maligno (snm), una complicación potencialmente fatal que es (1) caracterizado por

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertermia, rigidez muscular y disfunción neurovegetativa. En caso de hipertermia de origen desconocido, debe discontinuarse sulpirida.

- cuando es absolutamente necesario el tratamiento con un neuroléptico en un paciente con enfermedad de parkinson, sulpirida puede emplearse, aunque se requiere cautela.
- en niños no se ha investigado exhaustivamente la eficacia y seguridad¹ de sulpirida. Por tanto, el uso de este producto está contraindicado en menores de 18 años.
- pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de diecisiete estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo.

En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (ej: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad. No es claro hasta qué punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales pueden ser atribuidas a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, *equilid*? Debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo.

- cáncer de mama:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sulpirida puede aumentar los niveles de prolactina. Por lo tanto, se debe tener precaución. Los pacientes con historial o antecedentes familiares de cáncer de mama deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con sulpirida.

- este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

- se ha reportado hiperglucemia en pacientes tratados con agentes antipsicóticos atípicos, por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes que son iniciados en sulpirida, deben tener un adecuado monitoreo glucémico.
- en caso de insuficiencia renal, debe reducirse la dosis
- los neurolépticos pueden disminuir el umbral convulsivo y se han reportado algunos casos de crisis convulsivas con sulpirida. Por tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con sulpirida.
- en pacientes ancianos, como con otros neurolépticos, sulpirida debe usarse con particular cautela.
- en pacientes con conducta agresiva o agitación con impulsividad, sulpirida puede administrarse junto con un sedante.
- leucopenia, neutropenia y agranulocitosis han sido reportadas con antipsicóticos, incluyendo equilid®. Infecciones no explicadas o fiebre pueden ser evidencia de discrasia sanguínea y requieren una investigación hematológica inmediata.

Equilid® debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de glaucoma, íleo, estenosis digestiva congénita, retención de orina o hiperplasia prostática.

Equilid® debe utilizarse con precaución en pacientes hipertensos, especialmente en la población anciana, debido al riesgo de una crisis hipertensiva. Los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia

Embarazo:

Se realizaron estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos por vía oral y subcutánea.

En los animales tratados se observó una disminución de la fertilidad ligada a los efectos farmacológicos del fármaco (efecto mediado por prolactina).

En las ratas, la fertilidad y reproducción fueron afectadas con dosis relacionadas con el efecto desde 40 mg/kg. Este efecto es reversible después de 4 semanas. Se observó un retraso en el parto a una dosis de 640 mg/kg por vía oral y desde 80 mg/kg por vía subcutánea. Este efecto puede estar relacionado con la actividad farmacológica de secreción de prolactina.

En ninguna de las tres especies se mostró un efecto embriotóxico o teratogénico con Dosis mayores a 640 mg/kg

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la teratogenicidad y la embriofetotoxicidad. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los trastornos del neurodesarrollo en cachorros. Sulpiride atraviesa la placenta.

En humanos, hay muy pocos datos clínicos de embarazos expuestos. No se recomienda el uso de sulpiride durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluido equilid®, durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad y duración luego del nacimiento

Ha habido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. De manera consecuente, los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Lactancia: sulpiride se ha encontrado en la leche de mujeres tratadas. La lactancia (amamantamiento) está contraindicada.

Acta No. 24 de 2020 SEM
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 dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CO_Equilid_50mg_200mg_PI_L. Revisión: Julio2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión CO_Equilid_50mg_200mg_PI_L. Revisión: Julio2020**

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

Siempre se buscará la dosis mínima efectiva. Si la condición clínica del paciente lo permite, el tratamiento se iniciará con una dosis baja y luego se incrementará gradualmente en pasos.

Repartir las dosis en tres tomas a lo largo del día, y administrar preferentemente antes de las comidas.

EQUILID 50 mg: 2 a 4 cápsulas al día.

EQUILID 200 mg: permite ajustar la posología en función de la naturaleza predominante de la sintomatología. Cuadros deficitarios: 200 a 600 mg/día (1 a 3 tabletas/día). Cuadros productivos: 800 a 1.200 mg/día (4 a 6 tabletas /día).

Manejo de vértigo:

Adultos: Dosis inicial: 50-150 mg en 1-3 dosis, dosis de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mantenimiento 150-300 mg.

Ancianos: Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayores concentraciones plasmáticas de sulpirida, por lo tanto, estos pacientes podrían necesitar una dosis inicial menor (mitad de la dosis del adulto) y un ajuste más gradual de la dosis.

Vía de administración: Oral.

En caso de insuficiencia renal, la posología debe adaptarse en función del aclaramiento de la creatinina. La reducción de la dosis podrá ser del 35 al 70% tal como sigue:

- Para un aclaramiento de 30 a 60 ml/min: administrar de 50 a 70% de la dosis normal.
- Para un aclaramiento de 10 a 30 ml/min: administrar de 35 a 50% de la dosis normal.
- Para un aclaramiento menor de 10 ml/min: administrar como máximo el 35% de la dosis normal.

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome neuroléptico maligno potencialmente mortal:

En caso de hipertermia inexplicable, es imprescindible suspender el tratamiento, ya que este signo puede ser uno de los elementos del síndrome maligno descrito con neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de conciencia, rigidez muscular). Los signos de disfunción vegetativa, como la sudoración y la inestabilidad arterial, pueden preceder al inicio de la hipertermia y, por lo tanto, constituyen signos tempranos del síndrome neuroléptico.

Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, algunos factores de riesgo parecen predisponer, como la deshidratación o el daño a los órganos cerebrales.

Prolongación del intervalo QT:

La sulpirida prolonga el intervalo QT. Este efecto, que se sabe que potencia el riesgo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de arritmias ventriculares graves, particularmente con torsades de pointes, se incrementa por la existencia de bradicardia, hipocalemia, QT largo congénito o adquirido (asociación Fármaco que aumenta el QT).

Por lo tanto, es apropiado, cuando la situación clínica lo permita, garantizar antes de cualquier administración la ausencia de factores que puedan promover la aparición de este trastorno del ritmo:

- Bradicardia menor de 55 pulsaciones por minuto,
- Hipocalemia
- Prolongación congénita del intervalo QT,

Tratamiento en curso con un medicamento que puede causar bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), hipocalemia, conducción intracardíaca lenta, prolongación del intervalo QT.

Excepto en emergencias, se recomienda realizar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes a tratar con un neuroléptico.

Accidente vascular cerebral:

En ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con ciertos antipsicóticos atípicos, hubo un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con el placebo. Se desconoce el mecanismo de tal aumento en el riesgo. No se puede descartar un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Demencia paciente de edad avanzada:

El riesgo de muerte aumenta en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos.

El análisis de 17 estudios controlados frente a placebo (duración media de 10 semanas), llevado a cabo principalmente en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte 1,6 a 1,7 veces mayor en los pacientes tratados con estos medicamentos en comparación con placebo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al final del tratamiento con una duración promedio de 10 semanas, el riesgo de mortalidad fue del 4.5% en el grupo de pacientes tratados en comparación con el 2.6% en el grupo de placebo.

Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de estas muertes parecían ser cardiovasculares (p. Ej., Insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. Ej., Neumonía).

Los estudios epidemiológicos sugieren que, al igual que con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

La participación respectiva de las características antipsicóticas y de los pacientes en el aumento de la mortalidad en los estudios epidemiológicos no está clara.

Tromboembolismo venoso:

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo tienen factores de riesgo adquiridos para TEV, se debe identificar cualquier factor de riesgo potencial para TEV antes y durante el tratamiento con EQUILID y se deben implementar medidas preventivas.

Cáncer de mama:

La sulpirida puede aumentar los niveles de prolactina. Por lo tanto, debe usarse con cuidado. Independientemente del género, los pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de seno.

Deben ser monitoreados de cerca durante la terapia con sulpirida.

Disminución del peristaltismo intestinal.

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en pacientes tratados con antipsicóticos. También se han informado casos raros de colitis isquémica y necrosis intestinal, a veces fatales. La mayoría de estos pacientes fueron tratados concomitantemente con uno o más fármacos que inducen una disminución de la motilidad intestinal (especialmente fármacos con propiedades anticolinérgicas). La aparición de dolor abdominal con vómitos y / o diarrea debe atraer la atención. Es imperativo que el estreñimiento sea reconocido y tratado activamente. La aparición

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de íleo / obstrucción intestinal debe requerir tratamiento de emergencia.

Este medicamento no se recomienda en combinación con alcohol, levodopa, medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos, agentes antiparasitarios que pueden dar torsades de pointes, metadona, otros neurolépticos y medicamentos que pueden dar torsades de pointes.

Este medicamento contiene lactosa. Su uso no se recomienda en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Precauciones:

Los pacientes diabéticos y los pacientes con factores de riesgo de diabetes que están comenzando el tratamiento con sulpirida deben tener un adecuado monitoreo glucémico.

Debido al incremento del riesgo de desarrollo y/o agravamiento de los síntomas extrapiramidales, Sulpirida deberá ser usado solamente cuando sea absolutamente necesario en pacientes con la enfermedad de Parkinson o en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy.

Excepto en situaciones excepcionales, este medicamento no debe usarse en caso de enfermedad de Parkinson.

El monitoreo del tratamiento con sulpirida debe fortalecerse:

En pacientes epilépticos debido a la posibilidad de reducir el umbral epileptogénico, se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con sulpirida.

En ancianos con mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, sedación y efectos extrapiramidales.

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos. Las infecciones inexplicables o la fiebre inexplicable pueden ser indicativas de leucopenia y requieren análisis de sangre inmediatos.

Sulpirida debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma, íleo, estenosis intestinal congénita, retención urinaria o hiperplasia de próstata.

Sulpirida debe usarse con precaución en pacientes hipertensos, especialmente en ancianos, debido al riesgo de crisis hipertensivas. Se debe realizar un monitoreo

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuado en estos pacientes.

En pacientes con conducta agresiva o agitación con impulsividad, sulpirida puede administrarse junto con un sedante.

Sulpirida debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de glaucoma, íleo, estenosis digestiva congénita, retención de orina o hiperplasia prostática.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia CIOMS en: muy común (S10%); común (S 1 y < 10%); poco común (S 0.1 y < 1%); rara (S 0.01 y < 0.1%); muy raras (< 0.01%) y no conocidas (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: leucopenia.

No conocidos: neutropenia, agranulocitosis.

Desordenes del sistema Inmune:

No conocidos: reacciones anafilácticas: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico.

Desordenes Endocrinos:

Común: hiperprolactinemia.

Desordenes psiquiátricos:

Común: insomnio.

No conocidos: confusión

Desordenes del Sistema Nervioso Central:

Común: sedación o modorra, desordenes extrapiramidales (estos síntomas son generalmente reversibles a la administración de medicaciones antiparkinsonianas), parkinsonismo, tremor, acatisia.

Poco común: hipertonía, dikinesia, distonía. Raro: crisis oculogírica.

No conocidos: síndrome neuroléptico maligno, hipokinesia, disquinesia tardía (han sido reportadas como con todos los neurolépticos, después de la administración de neurolépticos de más de 3 meses. Medicaciones antiparkinsonianas son inefectivas o pueden inducir agravación de los síntomas), convulsiones.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes del Metabolismo y Nutrición:

No conocidos: hiponatremia, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética (SIADH).

Desordenes cardíacos:

Raros: arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

No conocidos: QT prolongado en el electrocardiograma, paro cardíaco, torsade de pointes, muerte súbita.

Desordenes vasculares:

Poco comunes: hipotensión ortostática.

No conocidos: embolismo venoso, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, aumento en la presión arterial.

Desordenes Respiratorios, torácicos y mediastinales:

No conocido: neumonía por aspiración (principalmente en asociación con otros depresores del SNC).

Desordenes Gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento. **Común:** constipación

Poco comunes: hipersecreción salivar.

Desordenes Hepatobiliares:

Comunes: aumento de las enzimas hepáticas.

No conocido: lesión hepatocelular, colestásica o lesión hepática mixta.

Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo:

Comunes: rash maculo-papular

Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

No conocidos: tortícolis, trismus. Rabdomiólisis

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

No conocidas: síntomas extrapiramidales y síndrome de abstinencia neonatal.

Desordenes del sistema reproductivo y mamas:

Frecuente: galactorrea.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Poco frecuentes: amenorrea, disfunción eréctil y orgasmos anormales.
No conocidas: ginecomastia.

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:

Comunes: aumento de peso. **Desconocido:** hipertermia

Investigaciones

Desconocido: aumento de la creatina fosfocinasa en sangre

3.1.9.25. PAZEO® SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 20097656
Radicado : 20201187059
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene 7.76 mg de Olopatadina Base

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Tratamiento de la picazón ocular asociada a conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: la solución de clorhidrato de olopatadina contiene cloruro de benzalconio el cual puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con las lentes de contacto blandas. Los pacientes deben ser instruidos para quitar las lentes de contacto antes de la aplicación de la solución de clorhidrato de olopatadina

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión NPI de 17 de Julio de 2020
- Información para prescribir versión NPI de 17 de Julio de 2020
-

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

**Una gota en cada ojo afectado una vez al día.
Poblaciones especiales**

Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción renal. No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática. No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se han confirmado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de 2 años en adelante.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No hace falta ajustar la pauta posológica en los pacientes de 65 años en adelante.

Modo de administración

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Solo para uso tópico oftálmico. No debe administrarse ni en inyección ni por vía oral.
- Si, tras desenroscar la tapa del frasco, la arandela del precinto de seguridad queda suelta, hay que retirar esta antes de usar el producto.
- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo.
- Aplicando la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos durante 2 minutos se reduce la absorción sistémica, y con ello se puede conseguir que haya menos efectos secundarios sistémicos y una mayor actividad farmacológica local.
- El frasco deberá mantenerse bien cerrado cuando no se esté usando.
- Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Las pomadas oftálmicas deben aplicarse en último lugar.
- Se informará a los pacientes de que no deben utilizar lentes de contacto si tienen el ojo rojo.
- No debe utilizarse Pazeo para tratar la irritación causada por los lentes de contacto.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Excipientes especiales

Contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y podría colorear los lentes de contacto blandos. Hay que quitarse los lentes de contacto antes de instilarse Pazeo y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se aconseja un especial seguimiento de aquellos pacientes que presenten ojo seco o trastornos de la córnea y utilicen el producto con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Nuevas reacciones adversas

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Pazeo
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuentes	Cefalea	X
		Disgeusia	X
	Raras	Mareo	
Trastornos oculares	Frecuentes	Molestia ocular	X
	Infrecuentes	Queratitis punteada	
		Queratitis	
		Dolor ocular	X
		Ojo seco	X
		Visión borrosa	X
		Edema palpebral	
		Prurito ocular	X
		Secreción ocular	
		Hiperemia ocular	X
		Costra en el borde palpebral	X
		Raras	
		Fotofobia	
		Eritema del párpado	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuentes	Sequedad nasal	
	Raras	Garganta seca	X
Trastornos gastrointestinales	Raras	Boca seca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Dermatitis de contacto	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Infrecuentes	Fatiga (cansancio)	

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Desde la autorización de comercialización se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado
Trastornos gastrointestinales	Náuseas

Nuevas interacciones

No se han descrito interacciones de trascendencia clínica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión NPI de 17 de Julio de 2020 y la información para prescribir versión NPI de 17 de Julio de 2020 al presente concepto.

3.1.9.26. **DERMOVATE® CREMA** **DERMOVATE® UNGÜENTO**

Expediente : 20021767 / 20021844
Radicado : 20201187536 / 20201187538
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada 100 g de crema contiene 0.05 g de Clobetasol Propionato (exceso 5%)
- Cada 100 g de ungüento contiene 0.05 g de Propionato de Clobetasol

Forma farmacéutica:

- Crema tópica
- Ungüento tópico

Indicaciones:

Dermovate es un corticosteroide tópico muy potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis sensibles a los corticosteroides. Entre éstas, se incluyen las siguientes: psoriasis (excluida la psoriasis en placa diseminada) dermatosis recalcitrante, liquen plano, lupus eritematoso discoide, otras afecciones de la piel que no responden satisfactoriamente a corticosteroides menos activos.

Contraindicaciones:

Las siguientes afecciones no se deben tratar con dermovate:

- infecciones cutáneas no tratadas;
- rosácea
- acné vulgar
- prurito sin inflamación
- prurito perianal y genital
- dermatitis perioral
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- dermovate está contraindicado para dermatosis, incluyendo dermatitis, en niños menores de 1 año de edad.

Advertencias y precauciones:

Dermovate debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (hhs), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- duración de la exposición;
- aplicación en un área de superficie extensa;
- uso en áreas ocluidas de la piel, p. Ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en los infantes el pañal podría actuar como apósito oclusivo);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;
- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia con corticosteorides puede interferir con el crecimiento y desarrollo en los niños.

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. Si es necesario el uso de dermovate en niños, se recomienda que el tratamiento se limite a solo a unos pocos días y revisar semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utilizan en pacientes con psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Úlceras crónicas de las piernas

Los corticosteroides tópicos se usan a veces para tratar la dermatitis alrededor de úlceras crónicas de las piernas. Sin embargo, tal uso podría asociarse con un aumento en la aparición de reacciones de hipersensibilidad local y mayor riesgo de infección local.

Aplicación en la cara

La aplicación en la cara es desaconsejable, ya que esta área es más susceptible a cambios atróficos. Si se usa en la cara, el tratamiento se debería limitar solo a unos pocos días.

Aplicación en los párpados

Si se aplica en los párpados, es necesario tener la precaución de evitar que la preparación entre en los ojos, ya que la exposición repetida podría generar cataratas y glaucoma.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos en seres humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad. El clobetasol administrado en forma subcutánea a ratas no tuvo ningún efecto en el desempeño del apareamiento; sin embargo, en la dosis más alta, la fertilidad disminuyó.

Embarazo

Existen datos limitados del uso de dermovate en embarazadas.

La administración tópica de corticosteroides a hembras preñadas puede causar anormalidades en el desarrollo fetal.

La importancia de este dato en seres humanos no ha sido establecida. La administración de dermovate durante el embarazo solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el feto. Se debería utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible.

Lactancia

El uso seguro de corticosteroides tópicos durante la lactancia no se ha establecido.

Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides podría resultar en absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. La administración de dermovate durante la lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el infante.

Si se usa durante la lactancia, dermovate no debe aplicarse en el área de los senos, para evitar la ingestión accidental por parte del bebé.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y el uso de maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de dermovate en el rendimiento al conducir vehículos o la capacidad para operar maquinarias. No se prevé que ocurra un efecto perjudicial en tales actividades, a partir del perfil de reacciones adversas de la aplicación tópica de dermovate.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 15/IPI08 del 15 de julio del 2020

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión GDS 15/IPI08 del 15 de julio del 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GDS 15/IPI08 del 15 de julio del 2020**
- **Información para prescribir versión GDS 15/IPI08 del 15 de julio del 2020**

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Forma Farmacéutica: crema y ungüento.

Ungüento

Los ungüentos son especialmente apropiados para lesiones secas, liquenizadas o escamosas.

Crema

Las cremas son especialmente apropiadas para superficies húmedas o con supuración.

Adultos, ancianos y niños mayores de 1 año

Aplique una película delgada y frote suavemente, usando apenas lo suficiente para cubrir toda el área afectada, una o dos veces al día durante no más de 4 semanas, hasta que haya mejoría, y luego reduzca la frecuencia de aplicación o cambie a una preparación menos potente. Permita que transcurra tiempo adecuado para la absorción después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

Se pueden realizar tratamientos cortos repetidos de DERMOVATE para controlar exacerbaciones. En lesiones más resistentes, especialmente donde existe

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperqueratosis, se puede aumentar el efecto de DERMOVATE, si fuera necesario, mediante la oclusión del área de tratamiento con una película de polietileno.

Por lo general, la oclusión solo durante la noche es adecuada para producir una respuesta satisfactoria. A partir de entonces, la mejora se puede mantener generalmente mediante la aplicación sin oclusión. Si la afección empeora o no mejora en 2 a 4 semanas, el tratamiento y el diagnóstico deben ser reevaluados. El tratamiento no se debe continuar durante más de 4 semanas. Si fuera necesario un tratamiento continuo, se debe usar una preparación menos potente. La dosis máxima semanal no debe exceder los 50 g/semana.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento con DERMOVATE crema y ungüento se debe reducir gradualmente después de lograr el control y se debe continuar con un emoliente como tratamiento de mantenimiento. Puede ocurrir la reaparición de dermatosis preexistentes con la interrupción repentina de DERMOVATE.

Dermatosis recalcitrante

Pacientes que sufren recaídas con frecuencia

Una vez que se ha tratado de manera efectiva un episodio agudo con un tratamiento continuo de corticosteroide tópico, se puede considerar la administración intermitente (una vez al día, dos veces por semana, sin oclusión). Se ha demostrado que esto es útil para reducir la frecuencia de reaparición. La aplicación se debe continuar en todas las áreas previamente afectadas o en áreas que son sitios de posibles recaídas. Este régimen se debe combinar con el uso diario rutinario de emolientes. La afección y los beneficios y riesgos del tratamiento continuado se deben reevaluar con regularidad.

Niños

DERMOVATE está contraindicado en niños menores de 1 año de edad.

En niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos. Al usar DERMOVATE, se debe tener la precaución de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Nuevas precauciones o advertencias **DERMOVATE** debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente.

La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides. Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- duración de la exposición;
- aplicación en un área de superficie extensa;
- uso en áreas ocluidas de la piel, p. ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en los infantes el pañal podría actuar como apósito oclusivo);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;
- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal. La terapia con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo en los niños.

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. Si es necesario el uso de DERMOVATE en niños, se recomienda que el tratamiento se limite a solo a unos pocos días y revisar semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la Psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utilizan en pacientes con psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Úlceras crónicas de las piernas

Los corticosteroides tópicos se usan a veces para tratar la dermatitis alrededor de úlceras crónicas de las piernas. Sin embargo, tal uso podría asociarse con un aumento en la aparición de reacciones de hipersensibilidad local y mayor riesgo de infección local.

Aplicación en la cara

La aplicación en la cara es desaconsejable, ya que esta área es más susceptible a cambios atróficos. Si se usa en la cara, el tratamiento se debería limitar solo a unos pocos días.

Aplicación en los párpados

Si se aplica en los párpados, es necesario tener la precaución de evitar que la preparación entre en los ojos, ya que la exposición repetida podría generar cataratas y glaucoma.

Crema y Ungüento

DERMOVATE crema y ungüento contienen parafina. Indique a los pacientes que no fumen ni se acerquen a llamas expuestas debido al riesgo de quemaduras graves. Las telas (ropa, ropa de cama, vendajes, etc.) que han estado en contacto con este producto se queman más fácilmente y representan un grave peligro de incendio. Lavar la ropa y la ropa de cama puede reducir la acumulación del producto, pero no eliminarlo totalmente.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy infrecuente ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy infrecuente Infección oportunista

Trastornos del sistema inmunitario

Muy infrecuente Hipersensibilidad local

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos

Muy infrecuente Supresión del eje hipotalámico-hipofisariosuprarrenal (HHS): Rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, hiperglucemia/glucosuria, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricurrexia.

Trastornos oculares

Muy infrecuente Catarata, coriorretinopatía serosa central, glaucoma

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Muy infrecuente Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustular, eritema, exantema, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy infrecuente Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

***Características de la piel secundarias a efectos locales y/o sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).**

3.1.9.27. MICROFEMIN®

Expediente : 19907975
Radicado : 20201188228
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 0.03 mg de Etinilestradiol + 0.15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Anticoncepción oral

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente: *presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo * presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular *presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial *síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria - tia, angina de pecho) * trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas) *hipertensión severa *diabetes, complicada con micro o macro angiopatía *trastorno ocular de origen vascular *tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales *presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen). *presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos) *hemorragia vaginal no diagnosticada *migraña con síntomas neurológicos focales *hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: generales: - debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el vih (sida) u otras infecciones de transmisión sexual (its). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (aoc). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan aoc. Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción. Si algunas de las condiciones/ factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico. El médico debe entonces decidir, si la utilización de los aoc debe interrumpirse. 1) trastornos circulatorios: la utilización de cualquier aoc conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (vte) en comparación con su no utilización.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de vte se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de aoc. El riesgo adicional de vte es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un aoc.

Este mayor riesgo es menor al riesgo de vte asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La vte es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de aoc. El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con: - la edad. - antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales. - obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización. No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa. En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia. La utilización de aoc en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (iam) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad. Estos eventos ocurren raramente.

No se ha estudiado la forma en que microfemin® tabletas modifica el riesgo de iam. El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con: - la edad. - el tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m²). - hipertensión. - cardiopatía valvular. - fibrilación auricular: antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antes de decidir sobre la utilización de algún anticonceptivo hormonal. - los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: *dolor y/o inflamación unilateral de las piernas * dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo * dificultad para respirar repentina * inicio repentino de tos * cefalea inusual, severa prolongada. * pérdida repentina parcial o completa de la visión * diplopía. * habla ininteligible o afasia *vértigo. * colapso con o sin crisis epiléptica focal * debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo *alteraciones motoras * abdomen "agudo" * debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal. Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica. Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodrómico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata. Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína c activada (apc), la mutación leiden del factor v, hiperhomosisteinemia, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia. 2) tumores: - cáncer cervical: en algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados aoc, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (vph) - cáncer de mama: un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ($rr=1,24$) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de aoc. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de aoc es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal.

El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de aoc, los efectos biológicos de aoc o la combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos. - tumores hepáticos: los tumores hepáticos benignos y malignos se han

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportado en usuarias de aoc. En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman aoc. 3) las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman aoc.

Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar aoc. - en caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman aoc, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los aoc, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de aoc puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de aoc, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis. - los aoc pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de aoc. - microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. - puede presentarse cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando aoc. - las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los aoc deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los aoc.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los aoc si los síntomas de depresión empeoran. - las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la yerba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de microfemin®. Reducción de la eficacia: la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos. Reducción del control del ciclo: con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los aoc.

Advertencias especiales y precauciones para uso

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra vih (sida) ni otras infecciones de transmisión sexual (its).

El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (aaco). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan acos se les debería recomendar especialmente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de acos.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier aco conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (tev) en comparación con la no utilización. La incidencia de tev se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de aco. El riesgo excesivo de vte es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un aco. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de tev asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tev es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de acos.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- incremento de la edad.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor).

En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El uso de acos ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (iam) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad (ver también anteriormente). Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo microfemin® tabletas, modificaría el riesgo de iam.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- aumento de la edad.
- fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- dislipoproteinemia.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- hipertensión.
- enfermedad de válvulas cardíacas.
- fibrilación auricular.
- una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- súbita pérdida de aliento.
- súbito inicio de tos.
- cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- diplopía.
- habla enredada o afasia.
- vértigo.
- colapso con o sin convulsión focalizada.
- debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- anormalidades motoras.
- abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína c (apc) activada, mutación de leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina iii, deficiencia en proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- cáncer cervical

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de acos, pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (vph).

- cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($rr = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de aco. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de acos es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de aco, los efectos biológicos de acos o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de acos. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman acos.

3. Otras condiciones

- mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman acos. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar acos.

- en el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática anormal.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman acos, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de acos, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de acos puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de acos, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- los acos pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de acos.

- microfemin®, tabletas recubiertas, contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.

Microfemin®, tabletas recubiertas, contiene sacarosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sacarosa - iso maltasa no deberían tomar este medicamento.

- la enfermedad de crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

- puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman acos.

- las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de acos deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de aco. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de acos si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

- 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 y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

-la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

- las preparaciones herbales que contienen hierba de st john (*hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin®

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de acos.

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

- Modificación de dosificación

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4.0 del 25/03/2020
- Información para prescribir versión 8.0 del 25/03/2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 4.0 del 25/03/2020**
- **Información para prescribir versión 8.0 del 25/03/2020**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Cómo tomar Microfemin® tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse vía oral, en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora. Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Cada empaque blíster subsiguiente se inicia después de un intervalo libre de tabletas de 7 días, tiempo durante el cual usualmente ocurre un sangrado por privación. Ese sangrado usualmente iniciará en el segundo o tercer día después de que se tomó la última tableta y puede no haberse detenido, antes de que se inicie el siguiente empaque blíster.

Cómo iniciar Microfemin® tabletas recubiertas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin uso previo de anticonceptivos hormonales en el último mes: Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico): La mujer debería iniciar con Microfemin® en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del anticonceptivo anterior. En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo dispositivo o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (solo progestágeno o mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino): La mujer puede cambiar desde las minipíldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre: La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre: Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

La lactancia puede verse influenciada por ACOs ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche humana. Por lo tanto, el uso de anticonceptivos orales no puede recomendarse generalmente, hasta que la madre lactante destete

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completamente al niño. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche.

Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque. Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual. Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

- 1. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.**
- 2. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario. Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:**

Semana 1:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Se debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo libre de tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera (ejemplo condón) por 7 días.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo libre de tabletas. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente un método de barrera (ejemplo condón) debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

- 1. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta, es decir no habría un intervalo libre de tabletas entre los empaques blíster. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.**
- 2. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo libre de tabletas de hasta 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin®. Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por deprivación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.**

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 – 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente. Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Cómo retrasar o cambiar un periodo

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin®, después de tomar la última tableta en el empaque actual, sin el intervalo libre de tabletas. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual libre de tabletas de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo libre de tabletas en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo libre de tabletas no debería extenderse.

Método de administración
Para administración oral.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) o Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de trombosis venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
 - Tromboembolismo arterial – tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. Ej., Infarto de miocardio) o enfermedad prodrómica (p. Ej., Angina de pecho)
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, AIT)
 - predisposición hereditaria o adquirida conocida a tromboembolismo arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
 - Historia de migraña con síntomas neurológicos focales (migraña con aura)
 - Un alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión severa
 - dislipoproteinemia grave.
 - Tumores malignos, que se conoce o se sospeche dependen de hormona sexual, (ejemplo en los senos y órganos genitales);
 - Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
 - Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
 - Enfermedad hepática grave, actual o previa, siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad;
 - Hipersensibilidad a las sustancias activas (levonorgestrel, etinilestradiol) o a cualquiera de los excipientes.

Microfemin está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Microfemin está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, lecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

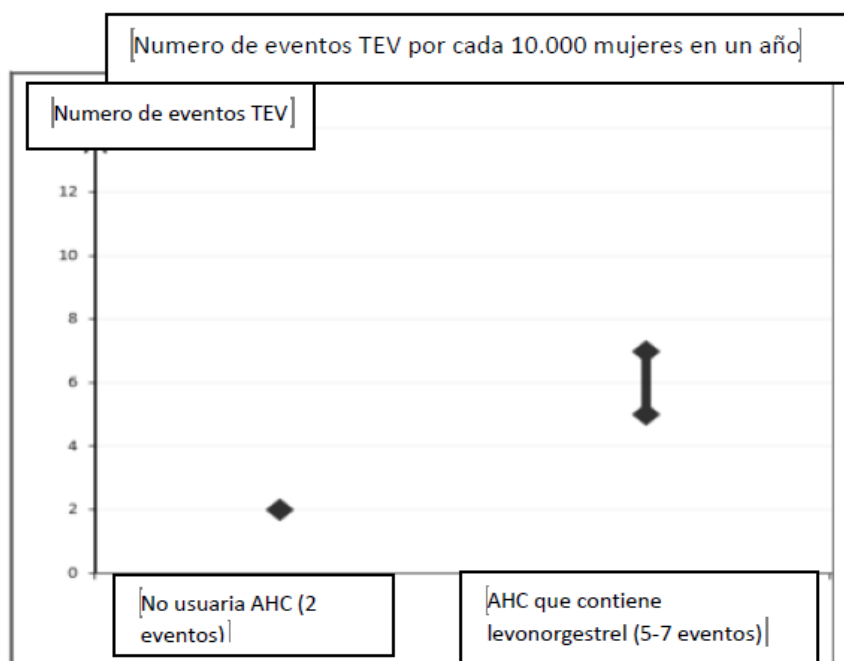
El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHCs) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar TEP) en comparación con el no uso. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de usar tabletas de Microfemin debe tomarse después de conversar con la mujer para asegurarse de que comprende el riesgo de TEV con las tabletas de Microfemin, cómo sus factores de riesgo actuales influyen en este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor en el primer año de uso. También hay alguna evidencia de que el riesgo aumenta cuando se reinicia un AHC después de una interrupción en el uso de 4 semanas o más. En las mujeres que no usan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 desarrollarán un TEV durante el período de un año. Sin embargo, en cualquier mujer, el riesgo puede ser mucho mayor, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver más abajo).

De cada 10,000 mujeres que usan un levonorgestrel que contiene un anticonceptivo oral combinado (ACO), aproximadamente 6 desarrollarán TEV en un año. La cantidad de TEV por año es menor que la esperada en mujeres durante el embarazo o en el período posparto. La TEV puede ser mortal en el 1% al 2% de los casos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





De manera muy rara, se ha informado que ocurre trombosis en otros vasos sanguíneos, p. Ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Microfemin está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso, se debe considerar su riesgo total de TEV. Si el balance de beneficios y riesgos se considera negativo, no se debe prescribir un AHC.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg / m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Es particularmente importante considerar si también se presentan otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o la pelvis, neurocirugía o trauma mayor	En estas situaciones, es aconsejable interrumpir el uso del parche / píldora / anillo (en el caso de una cirugía electiva con al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la re-movilización completa. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo no intencionado. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Microfemin no se ha descontinuado con anticipación.
Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión > 4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (alguna vez tromboembolismo venoso en un hermano o padre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, antes de los 50).	Si se sospecha una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista antes de decidir sobre el uso de AHC.
Otras condiciones médicas asociadas con la TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y drepanocitosis
Aumento de edad	Particularmente sobre los 35 años

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo durante el embarazo y, en particular, durante el período de 6 semanas del puerperio.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En caso de síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque atención médica urgente e informe al profesional sanitario que está tomando un AHC. Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y / o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna que solo se puede sentir al pararse o caminar;
- aumento de calor en la pierna afectada; piel enrojecida o descolorida en la pierna.

Los síntomas del tromboembolismo pulmonar (TEP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aire inexplicable o respiración rápida;
- tos repentina que puede estar asociada con presencia de sangre (hemoptisis);
- dolor agudo en el pecho;
- aturdimiento o mareo severo;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (como: "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden malinterpretarse como eventos más comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y una ligera decoloración azul de una extremidad (cianosis).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora que puede progresar hasta pérdida de la visión. A veces, la pérdida de la visión puede ocurrir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AHCs con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. Ej., Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los acontecimientos tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de ATE

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Microfemin está contraindicado si una mujer tiene uno o varios factores de riesgo graves de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso, se debe considerar su riesgo total. Si el balance de beneficios y riesgos se considera negativo, no se debe prescribir un AHC.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla: Factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad	Particularmente sobre los 35 años
Fumadoras	Se debe advertir a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe recomendar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que sigan fumando, que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg / m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Es particularmente importante considerar si también se presentan otros factores de riesgo.
Antecedentes familiares positivos (alguna vez tromboembolismo arterial en un hermano o padre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, por debajo de los 50).	Si se sospecha una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista para que la asesore antes de decidir sobre el uso de AHC.
Migraña	Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de AHC (que puede ser prodromático de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la interrupción inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía cardíaca y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de Trombo Embolismo Arterial (TEA)

En caso de síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque atención médica urgente e informe al profesional sanitario que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular (ACV) pueden incluir:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o comprender;
- dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos;
- dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayos con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el evento es un ataque isquémico transitorio (AIT). Los síntomas del infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, brazo o debajo del esternón;
- malestar que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago;
- sensación de estar lleno, tener indigestión o asfixia;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares.

2. Tumores

Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

Cáncer de seno

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

Tumores de hígado

En casos raros, se han notificado tumores hepáticos benignos (p. Ej., Adenoma hepático, hiperplasia nodular focal) e incluso más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

El uso de AHC en dosis altas (50 µg de etinilestradiol) reduce el riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Esto debe confirmarse con AHC a dosis más bajas

3. Otras condiciones

Depresión

El estado de ánimo depresivo y la depresión son reacciones adversas bien conocidas del uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido de comportamiento suicida y suicidio. Se debe advertir a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Hipertrigliceridemia

Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs.

Hipertensión

Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Condiciones del hígado

La aparición de anomalías hepáticas agudas o crónicas puede requerir la interrupción del ACO hasta que los parámetros hepáticos vuelvan a la normalidad.

Intolerancia a la glucosa/Diabetes

Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.

Otros

Se ha informado que las siguientes condiciones ocurren o se deterioran durante el embarazo y el uso de ACO, pero la evidencia de una asociación con el uso de ACO no es concluyente: ictericia y / o prurito relacionado con la colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis. La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito relacionado con colestasis que ocurrió durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los ACO

- Durante el uso de ACO se han notificado algunos casos de empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Puede ocurrir cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras que toman ACOs.
- Se debe prestar especial atención a los pacientes con hiperprolactinemia.
- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, 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 Examen / consulta médica

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con Microfemin, se debe realizar historia clínica completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar un examen físico guiado por las contraindicaciones y las advertencias. Es importante llamar la atención de la mujer sobre la información sobre trombosis arterial y venosa, incluido el riesgo de Microfemin en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos dados. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en las pautas de práctica establecidas y adaptarse a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas, vómito o diarrea (véase la Sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento.

Control del ciclo reducido

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo. Estos pueden incluir legrado.

En algunas mujeres, puede que no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos activos. Si el ACO se ha tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo con las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Elevaciones de enzimas hepáticas (ALT)

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se han observado elevaciones de ALT con medicamentos antivirales contra el VHC que contienen glecaprevir / pibrentasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir).

Excipientes con efectos conocidos Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene carmelosa sódica. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, es decir, esencialmente "exento de sodio.

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseables

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el uso de Microfemin:

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de				

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático),	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbación de lupus eritematoso disseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Intolerancia a utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso (TEV) Trastornos trombo embólicos arteriales (TEA)	Venas varicosas agravados	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del	Acné	Rash, Cloasma	Eritema nodoso	Eritema	

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tejido subcutáneo y la piel		(Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello		multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, sensibilidad, agrandamiento y secreción, Dismenorrea Sangrado irregular Cambio en el ectropión cervical y la secreción vaginal, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	
Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, incluidos infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs, cuales son discutidos en la sección 4.4:

- Trombo embolismo venoso

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Interacciones

Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva. Notificación de sospechas de reacciones adversas. La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas.

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Microfemin puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en combinación con Microfemin.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductoras de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional al ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado. Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los ACO: cuando se coadministran con ACO, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Efectos de Microfemin® sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Otras formas de interacción

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas. Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/día: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Rufinamida

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Ulipristal

Riesgo de antagonismo de los efectos del progestágeno. No reanude la anticoncepción combinada durante al menos 12 días después de la interrupción del ulipristal.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

3.1.9.28 MICROFEMIN® CD

Expediente : 19907974
Radicado : 20201188235
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 0.03 mg de Etinilestradiol + 0.15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Indicaciones:

Anticoncepción oral

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente: *presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo * presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular *presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial *síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria - tia, angina de pecho) * trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas) *hipertensión severa *diabetes, complicada con micro o macro angiopatía *trastorno ocular de origen vascular *tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales *presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen). *presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos) *hemorragia vaginal no diagnosticada *migraña con síntomas neurológicos focales *hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: generales: - debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el vih (sida) u otras infecciones de transmisión sexual (its). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (aoc). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan aoc. Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción. Si algunas de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico. El médico debe entonces decidir, si la utilización de los aoc debe interrumpirse. 1) trastornos circulatorios: la utilización de cualquier aoc conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (vte) en comparación con su no utilización.

La incidencia de vte se considera de 5-10 por 100.000 mujeres- año en no usuarias de aoc. El riesgo adicional de vte es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un aoc.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este mayor riesgo es menor al riesgo de vte asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La vte es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de aoc. El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con: - la edad. - antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales. - obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización. No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa. En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia. La utilización de aoc en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (iam) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad. Estos eventos ocurren raramente.

No se ha estudiado la forma en que microfemin® tabletas modifica el riesgo de iam. El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con: - la edad. - el tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m²). - hipertensión. - cardiopatía valvular. - fibrilación auricular: antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún anticonceptivo hormonal. - los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: *dolor y/o inflamación unilateral de las piernas * dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo * dificultad para respirar repentina * inicio repentino de tos * cefalea inusual, severa prolongada. * pérdida repentina parcial o completa de la visión * diplopía. * habla ininteligible o afasia *vértigo. *

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colapso con o sin crisis epiléptica focal * debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo * alteraciones motoras * abdomen "agudo" * debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal. Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica. Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodromático para una condición cerebrovascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata. Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína C activada (APC), la mutación Leiden del factor V, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia. 2) tumores: - cáncer cervical: en algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados AOC, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (VPH) - cáncer de mama: un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ($RR=1,24$) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de AOC. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de AOC es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal.

El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de AOC, los efectos biológicos de AOC o la combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos. - tumores hepáticos: los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en mujeres que toman aoc. 3) las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman aoc.

Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar aoc. - en caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman aoc, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los aoc, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de aoc puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de aoc, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis. - los aoc pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de aoc. - microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. - puede presentarse cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando aoc. - las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los aoc deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los aoc. Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los aoc si los síntomas de depresión empeoran. - las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la yerba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando microfemin® tabletas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de microfemin®. Reducción de la eficacia: la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos. Reducción del control del ciclo: con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los aoc.

Advertencias especiales y precauciones para uso

Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

Advertencias

General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra vih (sida) ni otras infecciones de transmisión sexual (its).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (aaco). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan acos se les debería recomendar especialmente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de acos.

1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier aco conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (tev) en comparación con la no utilización. La incidencia de tev se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de aco. El riesgo excesivo de vte es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un aco. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de tev asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tev es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de acos.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- incremento de la edad.
- una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor).

En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El uso de acos ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (iam) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad (ver también anteriormente). Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo microfemin® tabletas, modificaría el riesgo de iam.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- aumento de la edad.
- fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- dislipoproteinemia.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- hipertensión.
- enfermedad de válvulas cardíacas.
- fibrilación auricular.
- una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- súbita pérdida de aliento.
- súbito inicio de tos.
- cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- diplopía.
- habla enredada o afasia.
- vértigo.
- colapso con o sin convulsión focalizada.
- debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- anormalidades motoras.
- abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína c (apc) activada, mutación de leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina iii, deficiencia en proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico) y dislipoproteinemia.

2. Tumores

- cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de acos, pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (vph).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($rr = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de aco. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de acos es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de aco, los efectos biológicos de acos o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de acos. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman acos.

3. Otras condiciones

- mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman acos. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar acos.

- en el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática anormal.

- aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman acos, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de acos, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de acos puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de acos, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.
- los acos pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de acos.
- microfemin®, tabletas recubiertas, contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.
- Microfemin®, tabletas recubiertas, contiene sacarosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sacarosa - iso maltasa no deberían tomar este medicamento.
- la enfermedad de crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman acos.
- las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de acos deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de aco. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de acos si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.
- 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 y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, 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.
- las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:
 - utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

-la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

- las preparaciones herbales que contienen hierba de st john (*hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin®

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de acos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4.0 del 25/03/2020

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 8.0 del 25/03/2020

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4.0 del 25/03/2020
- Información para prescribir versión 8.0 del 25/03/2020

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología

Cómo tomar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse vía oral en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora. Una tableta blanca se toma diariamente por 21 días consecutivos. Para los siguientes 7 días, una tableta rojiza marrón debería tomarse diariamente, periodo durante el cual ocurre un sangrado similar a la menstruación 2 o 3 días después de la última tableta blanca y es posible que no termine antes de comenzar con el siguiente paquete.

Cómo iniciar Microfemin® CD tabletas recubiertas

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales en el último mes: Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico):

La mujer deberá iniciar con microfenin CD en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parte o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (solo progestágeno o minipíldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):

La mujer puede cambiar desde las minipíldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® CD tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® CD tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos trombo embólicos durante el periodo post parto. Si ella inicia Microfemin® CD tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

Lactancia:

La lactancia puede verse influenciada por ACOs ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche humana. Por lo tanto, el uso de anticonceptivos orales no puede recomendarse generalmente, hasta que la madre lactante destete completamente al niño. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche. Estas cantidades pueden afectar al niño. Si la mujer desea amamantar, se debe proponer otro método anticonceptivo.

Qué hacer en caso de tabletas olvidadas

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la mujer ha olvidado tomar comprimidos de placebo de color marrón rojizo, el efecto anticonceptivo no se reduce.

Si la mujer olvida la toma de una tableta activa por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

1. Las tabletas nunca deben retrasarse por más de 7 días.
2. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

Semana 1:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Se debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo usual de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2:

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® CD, tabletas se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera (ejemplo condón) por 7 días.

Semana 3:

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo de placebo. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta blanca activa (que contiene hormona), en el actual empaque blíster de Microfemin® CD, es decir sin tomar las tabletas placebo rojizo marrón las cuales no contienen ninguna hormona. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster de Microfemin® CD, pero puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que está tomando las tabletas.
2. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo de placebo (libre de hormonas) de hasta 7 días (tomando las tabletas de placebo rojizas marrón), incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas blancas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por deprivación durante el primer intervalo de placebo normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el lapso es mayor a las 12 horas debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

Cómo retrasar o cambiar un periodo

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD, después de tomar la última tableta blanca activa en el empaque actual, sin el intervalo de placebo. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® CD tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual de placebo de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo de placebo en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo de placebo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo de placebo no debería extenderse.

Las reglas anteriores para manejo de las tabletas omitidas no aplican para las tabletas olvidadas rojizas marrón ya que ellas no contienen hormona alguna.

Método de administración Para administración oral.

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**
 - **Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de trombosis venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo venoso, (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
 - Tromboembolismo arterial - tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej., infarto de miocardio) o enfermedad prodrómica (p. Ej., Angina de pecho)
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, AIT)
 - predisposición hereditaria o adquirida conocida a tromboembolismo arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
 - Historia de migraña con síntomas neurológicos focales (migraña con aura)
 - o Un alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión severa, dislipoproteinemia grave.
- Tumores malignos, que se conoce o se sospeche dependen de hormona sexual, (ejemplo en los senos y órganos genitales);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa
- Enfermedad hepática grave, actual o previa, siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas (levonorgestrel, etinilestradiol) o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin® CD está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
- Microfemin® CD está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias especiales y precauciones para uso

Advertencias

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

1. Enfermedades de circulación

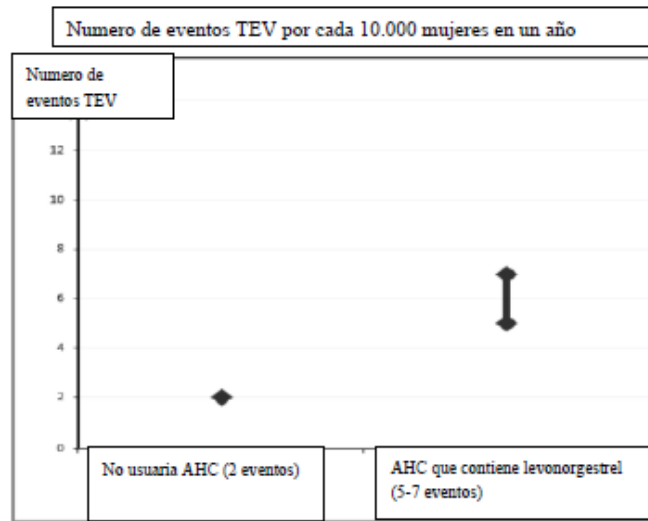
Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHCs) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar TEP) en comparación con el no uso.

Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de usar tabletas de Microfemin CD debe tomarse después de conversar con la mujer para asegurarse de que comprende el riesgo de TEV con las tabletas de Microfemin CD, cómo sus factores de riesgo actuales influyen en este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor en el primer año de uso. También hay alguna evidencia de que el riesgo aumenta cuando se reinicia un AHC después de una interrupción en el uso de 4 semanas o más. En las mujeres que no usan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10,000 desarrollarán un TEV durante el período de un año. Sin embargo, en cualquier mujer, el riesgo puede ser mucho mayor, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver más abajo).

De cada 10,000 mujeres que usan un levonorgestrel que contiene un anticonceptivo oral combinado (ACO), aproximadamente 6 desarrollarán TEV en un año. La cantidad de TEV por año es menor que la esperada en mujeres durante el embarazo o en el período posparto. La TEV puede ser mortal en el 1% al 2% de los casos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De manera muy rara, se ha informado que ocurre trombosis en otros vasos sanguíneos, p. Ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Microfemin CD está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso, se debe considerar su riesgo total de TEV. Si el balance de beneficios y riesgos se considera negativo, no se debe prescribir un AHC.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg / m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Es particularmente importante considerar si también se presentan otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o la pelvis, neurocirugía o trauma mayor	En estas situaciones, es aconsejable interrumpir el uso del parche / píldora / anillo (en el caso de una cirugía electiva con al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la re-movilización completa. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo no intencionado. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si Microfemin CD no se ha discontinuado con anticipación.
Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión > 4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (alguna vez tromboembolismo venoso en un hermano o padre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, antes de los 50).	Si se sospecha una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista antes de decidir sobre el uso de AHC.
Otras condiciones médicas asociadas con la TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y drepanocitosis
Aumento de edad	Particularmente sobre los 35 años

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo durante el embarazo y, en particular, durante el período de 6 semanas del puerperio.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En caso de síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque atención médica urgente e informe al profesional sanitario que está tomando un AHC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y / o pie o a lo largo de una vena de la pierna;

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor o sensibilidad en la pierna que solo se puede sentir al pararse o caminar,
- aumento de calor en la pierna afectada; piel enrojecida o descolorida en la pierna.

Los síntomas del trombo embolismo pulmonar (TEP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aire inexplicable o respiración rápida;
- tos repentina que puede estar asociada con presencia de sangre (hemoptisis);
- dolor agudo en el pecho;
- aturdimiento o mareo severo;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Algunos de estos síntomas (como: "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden malinterpretarse como eventos más comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y una ligera coloración azul de una extremidad (cianosis).

Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora que puede progresar hasta pérdida de la visión. A veces, la pérdida de la visión puede ocurrir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (ATE)

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AHCs con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. Ej., Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los acontecimientos tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de ATE

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Microfemin CD está contraindicado si una mujer tiene uno o varios factores de riesgo graves de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso, se debe considerar su riesgo total. Si el balance de beneficios y riesgos se considera negativo, no se debe prescribir un AHC.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla: Factores de riesgo para ATE

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad	Particularmente sobre los 35 años
Fumadoras	Se debe advertir a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe recomendar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que sigan fumando, que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión sobre todo si no está controlada	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg / m ²)	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Es particularmente importante considerar si también se presentan otros factores de riesgo.
Antecedentes familiares positivos (alguna vez tromboembolismo arterial en un hermano o padre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, por debajo de los 50).	Si se sospecha una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista para que la asesore antes de decidir sobre el uso de AHC.
Migraña	Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la interrupción inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía cardíaca y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de Trombo Embolismo arterial TEA

En caso de síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque atención médica urgente e informe al profesional sanitario que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular (ACV) pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o comprender;
- dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos;
- dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayos con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el evento es un ataque isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas del infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, brazo o debajo del esternón;
- malestar que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago;
- sensación de estar lleno, tener indigestión o asfixia;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares.

2. Tumores

Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

Cáncer de seno

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

Tumores de hígado

En casos raros, se han notificado tumores hepáticos benignos (p. Ej., Adenoma hepático, hiperplasia nodular focal) e incluso más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intrabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman ACOs.

El uso de AHC en dosis altas (50 µg de etinilestradiol) reduce el riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Esto debe confirmarse con AHC a dosis más bajas.

3. Otras condiciones Depresión

El estado de ánimo depresivo y la depresión son reacciones adversas bien conocidas del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido de comportamiento suicida y suicidio. Se debe advertir a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Hipertrigliceridemia

Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando usan ACOs.

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Hipertensión

Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

Condiciones del hígado

La aparición de anomalías hepáticas agudas o crónicas puede requerir la interrupción del ACO hasta que los parámetros hepáticos vuelvan a la normalidad.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intolerancia a la glucosa/Diabetes

Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan ACO de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.

Otros

Se ha informado que las siguientes condiciones ocurren o se deterioran durante el embarazo y el uso de ACO, pero la evidencia de una asociación con el uso de ACO no es concluyente: ictericia y / o prurito relacionado con la colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis.

La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito relacionado con colestasis que ocurrió durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los ACO

- Durante el uso de ACO se han notificado algunos casos de empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.
- Puede ocurrir cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras que toman ACOs.
- Se debe prestar especial atención a los pacientes con hiperprolactinemia.
- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, 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.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Examen / consulta médica

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con Microfemin CD, se debe realizar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar un examen físico guiado por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante llamar la atención de la mujer sobre la información sobre trombosis arterial y venosa, incluido el riesgo de Microfemin CD en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos dados. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en las pautas de práctica establecidas y adaptarse a cada mujer.

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

Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas, vómito o diarrea o el uso concomitante de otro medicamento.

Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo. Estos pueden incluir legrado.

En algunas mujeres, puede que no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos activos. Si el ACO se ha tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2., es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo haciendo una prueba de embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas rojizas marrón son solamente para ayudar con la administración continua del medicamento. Aunque su contenido de fumarato de hierro no es suficiente para tratar anemia por deficiencia de hierro, debería tenerse en cuenta cuando se aplican otras preparaciones de hierro.

Elevaciones de enzimas hepáticas (ALT)

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC). También se han observado elevaciones de ALT con medicamentos antivirales contra el VHC que contienen glecaprevir / pibrentasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir).

Excipientes con efectos conocidos

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene carmelosa sódica. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Nuevas reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el uso de Microfemin CD:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático)	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros	Exacerbación de lupus eritematoso disseminado	

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			de urticaria, angioedema, desórdenes respiratorios y circulatorios severos		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Intolerancia a utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso (TEV) Trastornos trombo embólicos arteriales (TEA)	Venas varicosas agravados	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, , sensibilidad, agrandamiento y secreción, Dismenorrea, Sangrado irregular Cambio en el ectropión cervical y la secreción vaginal, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis	Condición hepatocelular

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



				biliar, Colestasis	(ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	
Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia,		Folatos séricos reducidos.	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, incluidos infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs, cuales son discutidos en la sección 4.4:

- Trombo embolismo venoso
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Interacciones

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Las interacciones de otras drogas (inductores de enzimas) con los anticonceptivos orales pueden resultar en un sangrado importante y / o falla anticonceptiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, con o sin ribavirina glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin CD deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de medicamento. Microfemin CD puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en combinación con Microfemin CD

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductores de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





ser sostenida alrededor de 4 semanas.

Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional al ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción.

Si el tratamiento farmacológico se extiende más allá del final de los comprimidos recubiertos activos en el paquete de ACO de 21+ 7 comprimidos, los comprimidos de placebo deben desecharse y el siguiente paquete de ACO debe iniciarse de inmediato.

Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los ACO: cuando se coadministran con ACO, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC)) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes contra el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en la terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos de Microfemin® CD sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Otras formas de interacción

Troleandomicina

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

Modafinilo

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas. Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

Vemurafenib

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

Perampanel

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/día: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Rufinamida

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

Ulipristal

Riesgo de antagonismo de los efectos del progestágeno. No reanude la anticoncepción combinada durante al menos 12 días después de la interrupción del ulipristal.

Etoricoxib

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

3.1.9.29. PRADAXA® 75 mg PRADAXA® 110 mg PRADAXA® 150 mg

Expediente : 19993896 / 19993897 / 20015718
Radicado : 20201188462 / 20201188479 / 20201188482
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 75 mg de Dabigatran Etxilato
- Cada cápsula dura contiene 110 mg de Dabigatran Etxilato
- Cada cápsula dura contiene 150 mg de Dabigatran Etxilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

Contraindicaciones:

1. hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019SEP27_V23
- Información para prescribir versión V_23
-

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 2019SEP27_V23**
- **Información para prescribir versión V_23**

Nueva dosificación

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis recomendada de PRADAXA® es 220 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con insuficiencia renal moderada están expuestos a un riesgo incrementado de sangrado. Para dichos pacientes, la dosis recomendada de PRADAXA® es 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 28-35 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse de por vida.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Población pediátrica

- Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en pacientes pediátricos no está recomendado.

- Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en pacientes pediátricos no está recomendado. Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

No está registrado el tratamiento con PRADAXA® en pacientes pediátricos en la indicación de tratamiento de la TVP y/o la EP aguda.

- Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

No está registrado el tratamiento con PRADAXA® en pacientes pediátricos en la indicación de prevención de la TVP y/o la EP recurrente.

Insuficiencia renal

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min) [10]. No hay datos que respalden el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min); el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado.

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este abordaje.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min). Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año. No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de PRADAXA® una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Los pacientes de 80 años o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativa a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Peso

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores potentes de glucoproteína P, como amiodarona, quinidina o verapamilo

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con PRADAXA®. Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con PRADAXA®. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con PRADAXA® y verapamilo.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En los pacientes con uno o

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo. Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo. En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo. Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo. En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a PRADAXA®

PRADAXA® debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica con fibrilación auricular:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de RADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- **ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- **ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- **ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de PRADAXA® dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA®.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con PRADAXA® en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia.

Dosis omitidas

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Continuar con las dosis diarias restantes de PRADAXA® a la misma hora del día siguiente. No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada. No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada. No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada. No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a dabigatrán, a dabigatrán etexilato o a alguno de los excipientes del producto.

- **Insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) en pacientes adultos.**
- **Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.**
- **Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluido el accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.**
- **Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.**
- **Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de hemorragia

Tal como sucede con todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe utilizarse con precaución en los cuadros en que exista un riesgo aumentado de sangrado. El sangrado puede producirse en cualquier lugar anatómico durante el tratamiento con PRADAXA®. Ante un descenso inexplicable de los valores de hemoglobina y/o hematocrito o de la presión arterial, deberá examinarse al paciente para localizar el origen del posible sangrado.

Para pacientes adultos en situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab). El tratamiento con PRADAXA® no requiere de un control de la actividad anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA® y se han informado falsos positivos de elevaciones en los valores de RIN. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen disponibles diversas pruebas para evaluar la actividad anticoagulante, tales como la prueba del tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación por ecarina (ecarin clotting time, ECT) y la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la prueba de TT. En los adultos, en el caso de que no estuviera disponible el método de ECT o de TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, un valor de aPTT de más de 2,0-3,0 veces el rango normal en el nivel valle estuvo asociado con un riesgo incrementado de sangrado. Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de la exposición al fármaco en los pacientes con función renal disminuida, incluidos aquellos con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad [11, 26, 35, 36]. PRADAXA® está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe interrumpirse el uso de PRADAXA® en los pacientes que desarrollen falla renal aguda.

Determinados factores, tales como un deterioro de la función renal (CICr 30-50 ml/min), edad ≥ 75 años o coadministración con inhibidores potentes de la glucoproteína P (P-gp) están asociados con niveles plasmáticos incrementados de dabigatrán. La presencia de uno o varios de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de PRADAXA® junto con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en las dosis necesarias para mantener permeable un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfipirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la P-gp tales como, entre otros, itraconazol, tacrolimús, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

Se ha demostrado que el uso concomitante de PRADAXA® con la combinación a dosis fija de los inhibidores de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir incrementa la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede involucrar una interacción farmacodinámica, lo cual podría dar lugar a un riesgo incrementado de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN).

Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT)

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o un tiempo de coagulación por ecarina (ECT), o un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) que no supere el límite normal superior (LNS) según los valores de referencia del laboratorio local para los adultos.

En situaciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia (p. ej., un traumatismo importante o una biopsia reciente, o endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación estrecha del paciente (en pos de signos de sangrado o anemia).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Se ha comprobado que los AINE administrados para la analgesia perioperatoria a corto plazo no están asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran en forma conjunta con PRADAXA®. Existe evidencia clínica limitada en torno al uso de AINE comunes con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con PRADAXA®, la cual no brinda ningún indicio de un riesgo adicional de sangrado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥ 75 años.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp

El uso concomitante de PRADAXA® con un inductor potente de la P-gp como es la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También es dable esperar que otros inductores de la P-gp, tales como la hierba de San Juan o la

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y, por lo tanto, deben coadministrarse con precaución.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugías e intervenciones

Los pacientes bajo tratamiento con PRADAXA® que sean sometidos a una cirugía o a procedimientos invasivos tienen un riesgo incrementado de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de una suspensión temporal de PRADAXA®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular.

Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, para los pacientes adultos existe un agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) capaz de revertir la acción de PRADAXA®.

La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con PRADAXA® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria

Antes de la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de PRADAXA® puede interrumpirse temporalmente, en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de PRADAXA® para la rápida reversión del efecto anticoagulante.

Intervención/cirugía aguda:

La administración de PRADAXA® debe interrumpirse temporalmente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

Intervención/cirugía programada:

De ser posible, PRADAXA® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En los pacientes con un riesgo incrementado de sangrado o en los casos de cirugía mayor en los que puede ser necesaria una hemostasia completa, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta. Esto debe ser tomado en consideración antes de realizar cualquier procedimiento.

En la Tabla 5 se resumen las reglas para la interrupción de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5 Resumen de las reglas para la interrupción de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos

Función renal (ClCr en ml/min)	Vida media estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥50 - <80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30 - <50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

*Para acceder a información más detallada, ver la Tabla 17 en la sección “Farmacocinética”

PRADAXA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) pero, si se diera el caso, la administración de **PRADAXA®** debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia raquídea pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de un hematoma espinal o epidural puede resultar incrementado en los casos de punción traumática o repetitiva y también por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras la remoción de un catéter, debe dejarse transcurrir un intervalo de por lo menos 1 hora antes de la administración de la primera dosis de **PRADAXA®**. Estos pacientes requieren de una observación frecuente en pos de signos y síntomas neurológicos de hematomas espinales o epidurales.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Período posprocedimiento

El tratamiento con PRADAXA® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.

Uso en poblaciones específicas Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a este fármaco. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con capacidad para procrear deben evitar el embarazo durante el tratamiento con PRADAXA®; asimismo, las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con PRADAXA® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles. Los estudios preclínicos de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos, andar en bicicleta y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad PRADAXA® se evaluó en estudios clínicos en más de 64 000 pacientes en total; de ellos, más de 35 000 pacientes fueron tratados con PRADAXA®.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10 795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados. De dichos 10 795 pacientes, 6684 fueron tratados con una dosis de 150 o 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY, en el cual se investigó la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12 042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De dichos pacientes, 6059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE [4, 5]) un total de 2114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RECOVER (tratamiento de la TVP/EP aguda) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados por una cirugía programada de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días), el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (tratamiento prolongado de hasta 3 años), el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses), el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses) tuvieron reacciones adversas.

Sangrado

El sangrado es la reacción adversa más relevante de PRADAXA®; se produjeron sangrados de diverso tipo o severidad, según la indicación, en aproximadamente el 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo con este fármaco por una cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6 % anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y en el 14,4 % de los pacientes adultos con TVP/EP aguda. En el estudio REMEDY (pacientes adultos), de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE (pacientes adultos) el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

Si bien es un evento raro en términos de frecuencia en los estudios clínicos, existe la posibilidad de que se produzca sangrado importante o grave, los cuales, independientemente de su localización, pueden tener desenlaces incapacitantes, potencialmente fatales o incluso fatales.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los sangrados importantes cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- **Sangrado asociado con un descenso en los valores de hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o bien un sangrado que requiere una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de concentrado de células sanguíneas.**
- **Sangrado sintomático en un órgano o un área críticos: sangrado intraocular, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal o sangrado intramuscular con**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico.

Los sangrados importantes fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- **Sangrado fatal; sangrado intracraneano sintomático, descenso en los valores de hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado de células sanguíneas; sangrado asociado con hipotensión que requiere del uso de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requiere intervención quirúrgica.**

Los sujetos aleatorizados al tratamiento con dabigatrán etexilato en una posología de 110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de eventos potencialmente fatales de sangrado, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y sangrados intracraneanos en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas concentraciones de dabigatrán etexilato tuvieron también una tasa de sangrado total significativamente menor desde el punto de vista estadístico. Los sujetos asignados aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados importantes en comparación con aquellos tratados con warfarina (cociente de riesgo de 0,81, $p = 0,0027$).

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

La definición del evento hemorrágico mayor (major bleeding event, MBE) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- **Sangrado fatal.**
- **Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.

- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos hemorrágicos mayores (cociente de riesgo 0,60 (0,36; 0,99)).
- Eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (clinically relevant bleeding events, CRBE) (cociente de riesgo 0,56 (0,45; 0,71)).
- Cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,67 (0,59; 0,77)).

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

La definición de los MBE se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.

- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (cociente de riesgo 0,55 (0,41; 0,72), $p < 0,0001$) y cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,71 (0,61; 0,83), $p < 0,0001$).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más.
- Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre total.
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal.

En el estudio RE-SONATE, las tasas de MBE fueron bajas (2 pacientes con MBE (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con MBE (0 %) para placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

Resumen tabulado de reacciones adversas Las reacciones adversas de todos los estudios comparativos informadas en cualquier grupo de tratamiento, por población, se presentan en los listados que se brindan a continuación, clasificadas por sistema y órgano y términos preferentes del MedDRA. En la Tabla 6 se presentan las reacciones adversas identificadas que son aplicables a todas las indicaciones

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



registradas. En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas identificadas específicas de cada indicación.

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la forma de acción farmacológica del dabigatrán etexilato y representan eventos asociados con el sangrado que pueden producirse en diferentes zonas anatómicas u órganos.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes tratados para la prevención de la TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de dabigatrán etexilato se ubicaron dentro del mismo rango que aquel de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias de reacciones adversas de dabigatrán etexilato observadas en los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular se ubicaron en el rango de la warfarina, a excepción de los trastornos gastrointestinales, los cuales se produjeron con una mayor incidencia en las ramas de tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes que recibieron PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Reacciones adversas

Reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos posteriores a la comercialización en:

- *Programa de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor.*
- *Prevención del accidente cerebrovascular tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.*
- *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.*
- *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.*

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Anemia, trombocitopenia, neutropenia⁺, agranulocitosis⁺

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad al fármaco, lo que incluye prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo⁺, angioedema⁺ y reacción anafiláctica⁺

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneana

Trastornos vasculares

Hematoma, hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis, hemoptisis

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluida úlcera esofágica, gastroesofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hemorragia cutánea, alopecia⁺

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Hemartrosis

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios

Hemorragia urogenital

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hemorragia traumática, hemorragia en el lugar de la incisión

* incluidos los datos posteriores a la comercialización

Tabla 7 Reacciones adversas específicas adicionales identificadas, clasificadas por indicación

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Trastornos vasculares

Hemorragia de herida

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Secreción sanguinolenta

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hematoma posprocedimiento, hemorragia posprocedimiento, anemia posoperatoria, secreción posprocedimiento, secreción de la herida

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Drenaje de herida, drenaje posprocedimiento

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Ninguno.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

Ninguno.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

Ninguno.

Nuevas interacciones

El uso concomitante de PRADAXA® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluidos los antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen ningún efecto in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 en los seres humanos [43]. Por lo tanto, no es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con dicho sistema con la administración de dabigatrán etexilato o dabigatrán.

Interacciones con la glucoproteína P

Inhibidores de la glucoproteína P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) conducirá a concentraciones plasmáticas incrementadas de dabigatrán.

La administración concomitante de un tratamiento sistémico con ketoconazol está contraindicada.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Para el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver “Posología y administración” y “PK en poblaciones específicas”.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Para el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la Warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Amiodarona

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,6 (+60 %) en presencia de amiodarona.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Verapamilo

Cuando PRADAXA® (150 mg) se coadministró con verapamilo oral, los valores de C_{max} y AUC de dabigatrán se vieron incrementados, pero la magnitud de este cambio difiere según el momento de la administración y la formulación del verapamilo (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Quinidina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,5 (+53 %) en presencia de quinidina.

Claritromicina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó a razón de aproximadamente un 19 % en presencia de claritromicina sin ninguna inquietud en términos de seguridad a nivel clínico.

Ketoconazol

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dronedarona

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,1 (+114 %) tras la administración de una dosis única de dronedarona y por un factor de 2,4 (+136 %) luego de la administración de dosis múltiples de dicho fármaco.

Ticagrelor

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,46 (+46 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,73 (+73 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato.

La exposición en estado de equilibrio dinámico a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,26 (+26 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,49 (+49 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con 110 mg de dabigatrán etexilato. El aumento de la exposición fue menos pronunciado cuando se administró la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg dos horas después de la toma de dabigatrán (+27 %).

Sustrato de la glucoproteína P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando PRADAXA® se coadministró con digoxina, no se observó ningún cambio en relación con la digoxina y tampoco ningún cambio clínico relevante en la exposición al dabigatrán.

Inductores de la glucoproteína P

Luego de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina administrada una vez al día, los valores de $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} de dabigatrán total se redujeron en un 67 % y un 66 %, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales no disponibles

3.1.12.1. METOTREXATO 2.5 MG TABLETAS

Radicado : 20201169454

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 21/09/2020
Interesado : AlPharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión temporal del medicamento relacionado en la referencia, en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario ante el riesgo de desabastecimiento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada por el interesado y el estado de abastecimiento de Metotrexato tabletas x 2,5 mg teniendo en cuenta para el análisis:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

- 4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.**
- 5. En la gestión de los reportes de alerta de desabastecimiento de Metotrexato tabletas x 2,5 mg el Invima evidenció los siguientes hallazgos:**
 - **Mediante la información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) se identificó al interesado como uno de los titulares que manejan la mayor proporción del medicamento Metotrexato tabletas x 2,5 mg en los últimos años.**
 - **De acuerdo con el reporte, se presenta un evento que afectara la disponibilidad del medicamento de la referencia, a corto plazo.**
 - **Se considera necesario la inclusión temporal del medicamento Metotrexato tabletas x 2,5 mg en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles de acuerdo a lo contemplado en el Decreto 481/2004 “(...) habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades”**

Los antecedentes del medicamento Metotrexato tabletas x 2,5 mg

- **Incluido en Normas farmacológicas ANTINEOPLÁSICOS Y OTROS MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER 6.0.0.0.N10**
- **Clasificado como desabastecido**
- **Indicaciones autorizadas incluyen:**

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis.

Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (jra) de curso poli articular.

Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



remisión de enfermedad de crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas.

Solo o en combinacion con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplasticas como leucemias linfoblasticas agudas, leucemias meningeas, coriocarcinoma, tumores linfoblasticos, linfocarsinomas, linfoma de burkitt, sarcoma asteogenico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cervix, cabeza y cuello, pulmon, ovario y testiculo. Se ha utilizado en afecciones reumaticas y micosis fungoides.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, considera que se cumple con lo establecido en el Decreto 481/2004 e incluye temporalmente en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles el medicamento que se lista a continuación:

Metotrexato tabletas x 2,5 mg

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...) En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias.”

3.1.12.2. ¹⁷⁷ LUTECIO

Radicado : 20201166946 / 20201171435

Fecha : 17/09/2020 // 23/09/2020

Interesado : Productos Farmacéuticos para Medicina Nuclear. Pronuclear SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, identifica:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A la fecha el interesado no aporta información que permita identificar que desaparecieron las condiciones que generaron la inclusión del ^{177}Lu en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles y no ha dado respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de la Comisión Revisora en el numeral 3.11.1 y 3.11.2 del Acta No. 08 de 2017 SEMPB. Por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera el CONCEPTO del acta 08/2017 de la SEMPB, manteniendo el medicamento de la referencia como un vital no disponible.

Se reitera que el retiro del cloruro de lutecio (^{177}Lu) del LMVND, se hará una vez la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora tenga la seguridad de que existe el mecanismo para cubrir la necesidades nacionales de uso del cloruro de lutecio (^{177}Lu) en las indicaciones aprobadas, lo cual hace exigible que se disponga del medicamento transportador y no haya otros criterios para mantenerlo en el Listado. Se recomienda la monitorización de la disponibilidad del cloruro de lutecio (^{177}Lu), del medicamento transportador y del reporte de la comercialización al sistema previsto por el Ministerio de Salud y Protección Social.

3.1.12.3. BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado : 20201165552 / 20201165561 / 20201185851
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Biovacs S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, se identifique si el producto BCG 100, polvo que contiene: Bacillus Calmette-Guerin vivo atenuado, sustrato brasileño BCG Cepa Moreau - 100 mg, en ampolla con no menos de 300 millones de BCG vivo, se encuentra en normas farmacológicas y en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, teniendo en cuenta que en el numeral 3.1.12.1 del Acta No. 01 del 11 de enero de 2019 se incluyó el Bacillus Calmette Guérin, cepa RIVM originaria de la cepa Pasteur 1173 P2 polvo y solvente para suspensión de uso intravesical. 2×10^8 a 3×10^9 /Vial

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La ficha técnica del medicamento BCG Moreau - 100 mg incluye en la composición la descripción de 50 mg/mL de masa semiseca de Bacilo de Calmette- Guérin Cepa Moreau (*Mycobacterium bovis*) atenuado, equivalente a $5,03461 \pm 3,62329 \times 10^8$ UFC/mL
http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urologia/bcg_inmunoterapico.pdf
- La cepa Moreau (*Mycobacterium bovis*) en concentración de 100 mg o de $5,03461 \pm 3,62329 \times 10^8$ UFC/mL no figura en normas farmacológicas ni en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Por lo anterior, se informa que para que se determine como un medicamento vital no disponible se requiere que presente solicitud para demostrar eficacia, seguridad y Calidad e inclusión en normas farmacológicas del medicamento Bacilo de Calmette-Guérin Cepa Moreau (*Mycobacterium bovis*) atenuado, equivalente a $5,03461 \pm 3,62329 \times 10^8$ UFC/mL sustentando con soportes que se cumple con la definición, inclusión en normas y criterios de la normatividad actual (Decreto 481/2004).

3.1.12.4. FIBRINOGENO HUMANO

Radicado : 20201180846
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Biospifar S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que el medicamento Fibrinógeno humano sea excluido del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- Mediante RESOLUCIÓN No. 2020031746 de 23 de septiembre de 2020, el INVIMA otorgó registro sanitario No.: INVIMA 2020MB-0000019 al producto FIBRYGA®. Principio activo: FIBRINOGENO HUMANO 1.0 g.
- Laboratorios Biospifar, como importador autorizado por INVIMA manifiesta que tiene la capacidad para atender la demanda del Fibrinógeno Humano del mercado colombiano.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 estipula en su numeral 17.4 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias.
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

Los hallazgos del estudio de disponibilidad del medicamento Fibrinógeno humano realizado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, muestran que no se cuenta con reporte al SISMED en el periodo octubre 2019 a Septiembre 2020 de ventas del

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





medicamento con registro sanitario en el país y se depende de la importación en calidad de Medicamento Vital No Disponible.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, mantiene el medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles. Se recomienda mantener en monitorización la disponibilidad.

3.1.12.2. INTERFERON ALFA DOS BETA RECOMBINANTE

Fecha : 28/10/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento interferón alfa dos beta recombinante en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por la información de los registros sanitarios revisados.

CONCEPTO: La sala no encuentra merito para incluir los medicamentos que contengan el principio activo interferón alfa dos beta en el listado de vitales no disponibles, teniendo en cuenta que hay alternativas disponibles para las indicaciones aprobadas.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1. ESPAFLAT ®

Expediente : 20177445

Radicado : 20191212654

Intención : 20190051522

Fecha CR : 12/03/2020

Interesado : Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica del producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Papaverina Clorhidrato + Dimetilpolisiloxano en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Forma farmacéutica:

Solución oral (gotas)

Concentración:

Cada mL (1mL = 30 gotas) contienen 10 mg de Papaverina Clorhidrato + 66 mg / mL Dimetilpolisiloxano.

INDICACIONES

Antiespasmódico, antiflatulento

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a dimetilpolisiloxano (simeticona) o a papaverina o a alguno de los excipientes. Perforación y obstrucción intestinal conocida o sospechada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Administrar con precaución a pacientes con glaucoma.**
- **La papaverina debe administrarse con precaución en pacientes que presenten una motilidad gastrointestinal reducida.**
- **Son posibles efectos secundarios como irritación de la uretra, trastornos gastrointestinales graves y nefritis.**
- **Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.**
- **Si los síntomas empeoran o persisten, o en caso de estreñimiento prolongado, el paciente debe consultar con su médico.**

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO

Lactantes (Niños menores de 2 años): 2 a 5 gotas 3 a 4 veces al día.

Niños mayores de 2 años y menores de 12 años: 10 gotas 3 a 4 veces al día

Niños mayores de 12 años: 20 gotas 3 a 4 veces al día.

Forma de administración: La administración debe realizarse después de las comidas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INTERACCIONES

El efecto antiespumante de la simeticona (Dimetilpolisiloxano) puede ser afectado por la ingesta simultánea de antiácidos, hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio. Adicionalmente la coadministración con antiácidos y con antagonistas tipo H2 como la cimetidina contribuye a disminuir o a inactivar la actividad de las enzimas presentes en la formulación.

El uso concomitante de Levotiroxina y Simeticona puede provocar una disminución de la eficacia de la Levotiroxina.

Papaverina: Los datos disponibles hasta la fecha no sugieren la existencia de interacciones clínicamente significativas.

REACCIONES ADVERSAS

Papaverina

Un grupo de recién nacidos (n = 70) que recibieron infusiones continuas que contenían papaverina tuvieron valores medios de bilirrubina conjugada, AST, ALT y fosfatasa alcalina que no variaron significativamente de los recién nacidos que recibieron solución de placebo. Si las pruebas de función hepática se vuelven anormales, o si se produce hipersensibilidad hepática con síntomas gastrointestinales asociados, ictericia o eosinofilia, se debe suspender la papaverina. Otras reacciones adversas gastrointestinales notificadas durante el uso de papaverina en adultos incluyen dolor abdominal, náuseas, anorexia, estreñimiento y diarrea.

Se ha informado sarpullido (no especificado) durante el tratamiento con papaverina. Se desconoce la incidencia exacta de la reacción. Se recomienda observar a los pacientes en busca de signos o síntomas de hipersensibilidad durante el uso. Las reacciones adversas por vía oral incluyen trastornos gastrointestinales, sofoco, dolor de cabeza, malestar, somnolencia, erupciones cutáneas, sudoración, hipotensión ortostática y vértigo.

Con la administración de simeticona se han informado de las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, Vómito, Diarrea y Estreñimiento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua o dificultad respiratoria.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Simeticona:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados con respecto al uso de simeticona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No hay evidencia de perjuicio en embarazadas, debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Lactancia

Se desconoce si la simeticona o sus metabolitos se excretan en la leche materna

Papaverina

No hay ningún estudio de teratogénesis disponible en animales.

Clínicamente no ha aparecido hasta la fecha ningún efecto malformativo o fetotóxico. Sin embargo, el seguimiento de los embarazos expuestos a papaverina es insuficiente para excluir cualquier riesgo.

Por lo tanto, como medida de precaución, es mejor no usar ESPAFLAT durante el embarazo y lactancia.

CONDICIÓN DE VENTA: con fórmula médica

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que se aprueba información completa, no se aceptan resúmenes. Si la información completa no cabe en el empaque, debe incluirse un inserto con la información correspondiente e indicarse en el empaque la consulta del mismo.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.2. DIMERCAPROL

Fecha : 16/10/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto respecto a la información farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Dimercaprol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:
100mg/ml

Forma farmacéutica:
Solución Oleosa Inyectable

Indicaciones

- Intoxicación aguda con arsénico, mercurio y sales de oro.
- Intoxicación grave por plomo en asociación con E.D.T.A cálcico disódico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a dimercaprol y butacaína o a cualquiera de los demás componentes de la solución inyectable.

Advertencias y Precauciones:

Puede haber dolor local en el sitio de la inyección. Una reacción aparentemente peculiar de los niños es la fiebre que puede persistir durante la terapia. Ocurre en aproximadamente el 30% de los niños.

Precauciones:

La toxicidad de este medicamento aumenta en caso de daño renal o insuficiencia hepática. Por lo tanto, debe administrarse con precaución en pacientes con

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia renal o hepática. También se deben tomar precauciones en pacientes hipertensos. En caso de deficiencia de G6PD, este medicamento puede causar hemólisis

Precauciones de Empleo:

La inyección debe hacerse estrictamente por vía intramuscular y con una jeringa de vidrio. El uso de dimercaprol en la nefritis mercurial aguda solo se realizará en ausencia de anuria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción animal con Dimercaprol en aceite. Tampoco se sabe si Dimercaprol en aceite puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, o puede afectar su capacidad de reproducción. Dimercaprol en aceite debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra Dimercaprol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Posología:

- **Para intoxicación leve por arsénico u oro: 2.5 mg / kg de peso corporal cuatro veces al día durante dos días, dos veces al tercer día y una vez al día durante diez días.**
- **Para intoxicación severo con arsénico u oro: 3 mg / kg cada cuatro horas durante dos días, cuatro veces al tercer día, luego dos veces al día a partir de entonces durante diez días.**
- **Para la intoxicación por mercurio, 5 mg / kg inicialmente, seguido de 2.5 mg / kg una o dos veces al día durante diez días.**

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para la encefalopatía aguda por plomo: 4 mg / kg de peso corporal es administrado solo en la primera dosis y posteriormente a intervalos de cuatro horas en combinación con Edetate Calcium Inyección de disodio USP administrada en un sitio separado.

Para intoxicaciones menos graves, la dosis puede ser reducida a 3 mg / kg después de la primera dosis. El tratamiento se mantiene durante dos a siete días dependiendo de la respuesta clínica. El tratamiento exitoso depende de comenzar las inyecciones lo antes posible y sobre el uso de cantidades adecuadas a intervalos frecuentes.

Pacientes Pediátricos: La experiencia hasta la fecha indica que la dosis para niños es la misma que para adultos.

Forma de administración:

El Dimercaprol sódico se administra por vía intramuscular.

Vía de Administración:

Intramuscular

Interacciones:

El tratamiento con hierro debe posponerse hasta que hayan pasado 24 horas por lo menos desde la interrupción del tratamiento con dimercaprol.

Reacciones adversas:

Una de las respuestas más consistentes a la inyección de Dimercaprol es un aumento de la presión arterial acompañado de taquicardia. Este aumento es aproximadamente proporcional a la dosis administrada. Dosis más elevadas que las recomendadas pueden causar otros signos y síntomas transitorios en orden aproximado de frecuencia de la siguiente manera: náuseas y, en algunos casos, vómitos; dolor de cabeza; sensación de ardor en los labios, boca y garganta; sensación de constricción, incluso dolor, en la garganta, el pecho o las manos; conjuntivitis, lagrimeo, espasmo bleférico, rinorrea y salivación; hormigueo en las manos; sensación de ardor en el pene; (8) sudoración de la frente, manos y otras áreas; dolor abdominal; y aparición ocasional de abscesos estériles dolorosos. Muchos de los anteriores los síntomas se acompañan de una sensación de ansiedad, debilidad e inquietud.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sobredosis:

La dosis superior a 5 mg / kg generalmente irá seguida de vómitos, convulsiones y estupor, comenzando dentro de los 30 minutos y disminuyendo dentro de las 6 horas posteriores a la inyección.

Condición de Venta:

Con formula facultativa.

Norma farmacológica: 20.0.0.0.N10

3.1.13.3. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

Radicado : 20191204717

Fecha : 18/10/2019

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20201169597

Fecha : 21/09/2020

Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a los siguientes puntos:

- Incluir la Anfotericina B Liposomal en la lista de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia, Anexo No 2 de la Resolución No 1124 de 2016.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

- Aprobar el producto AmBisome dentro del listado de productos comparadores de referencia para los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos que contengan Anfotericina B Liposomal, de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.2. SPIRANTO PATCH

Radicado : 20201168230
Fecha CR : 08/10/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si el producto de la referencia debe obtener registro sanitario como medicamento, teniendo en cuenta que la indicación es: Mejora la respiración y alivio temporal de las molestias causadas por la congestión nasal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que el interesado reivindica una indicación terapéutica, debe acogerse a lo estipulado en el decreto 677 de 1995.

3.3.3. MICONAZOL GEL ORAL

Expediente : 40227
Radicado : 2016184075
Fecha : 15/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada 100g de gel oral contiene 2g de Miconazol

Forma farmacéutica: Gel

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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

- La aprobación de las Indicaciones para el producto en mención, dado que esta información no se encuentra conceptuada en ningún acta.
- La inclusión del producto de la referencia (cuyo registro ha sido renovado dos veces), en la norma farmacológica 13.1.3.0.N.10.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones para el producto deben ser únicamente así:

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea de adultos, niños y lactantes a partir de los 4 meses de edad.

Norma farmacológica: 13.2.2.0.N.10.

3.3.4. OMEGA 3, DHA Y EPA

Radicado : 20201102243
Fecha : 04/06/2020
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 8.2.4.0.N10, avala el principio activo esteres de Omega 3 al 90% con 380 mg DHA + 460 mg EPA (840 mg EPA y DHA), en la forma farmacéutica cápsula blanda. Lo anterior dado que, revisada la actual norma farmacológica, se encontró la misma suma de DHA y EPA (840 mg EPA y DHA), pero al 84%, y el registro sanitario abarcado bajo la misma norma farmacológica No. INVIMA 2017M-0012478-R1, con principio activo ácidos omega 3 etil ester 84% (equivalente a 465 mg de ácido eicosapentaenoico etil ester y 375 mg ácido docosahexaenoico etil ester).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa al interesado que se va a realizar una revisión de la norma correspondiente para aclarar las concentraciones y cantidades incluidas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.5. AUMENTO EN FECHA DE VIDA ÚTIL PRODUCTO

Radicado : 20203008367 / 20201148626

Fecha : 23/09/2020

Interesado : Dirección Técnica de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si es posible aumentar la fecha de vida útil de producto usado como tampón, basados en:

1. En el Decreto 677 de 1997, en el artículo 2, establece de manera literal: "EXCIPIENTE: Aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales. Es aquel compuesto o mezcla de compuestos que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa. El excipiente sirve para dar forma, tamaño y volumen a un producto y para comunicarle estabilidad biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto a través de cambios en su biodisponibilidad"
2. Se realizaron pruebas en laboratorio externo con la finalidad de verificar que las impurezas elementales que son lo más relevante para esta materia prima puesto que la utilidad que se aprecia de el mismo es un vehículo que permite captar impurezas elementales, llamado tapón en química.
3. El bicarbonato es usado como tampón. Tomado de la publicación establecida en la revista: <https://www.revistanefrologia.com/es-individualizacion-terapia-dialitica-tambien-el-articulo-X0211699598010329>
4. Al usarse como tampón indica que no es un principio activo que tenga una acción farmacológica.
5. El significado de tampón se establece de manera literal: "Un tampón, buffer, disolución amortiguadora o disolución reguladora es una mezcla en concentraciones relativamente elevadas de un ácido y su base conjugada, es decir, sales hidrolíticamente activas. Tienen la propiedad de mantener estable el pH de una disolución frente a la adición de cantidades relativamente pequeñas de ácidos o bases fuertes. Este hecho es de vital importancia en diversos contextos en donde

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es necesario mantener el pH en un umbral estrecho, por ejemplo, con un leve cambio en la concentración de hidrogeniones en la célula se puede producir un paro en la actividad de las enzimas". Tomado de la página: https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n_qu%C3%ADmico#:~:text=Un%20tampon%C3%B3n%2C%20buffer%2C%20disoluci%C3%B3n%20amortiguadora,es%20decir%2C%20sales%20hidrol%C3%ADticamente%20activas.

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

3.3.6. VITAMINA C

Radicado : 20201176133
Fecha : 28/09/2020
Interesado : Rubby Aristizabal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, se informe lo siguiente, teniendo en cuenta los conceptos del Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.13.2 y Acta No. 10 de 2020, numeral 3.4.4:

1. ¿Cuáles fueron los argumentos técnicos, científicos y/o médicos que dieron lugar a la Sala Especializada de Medicamentos a ratificar el concepto emitido mediante el Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2., bajo el concepto del Numeral 3.4.4. del Acta No. 10 de 2020?
2. ¿Cuáles fueron los argumentos técnicos, científicos y/o médicos que dieron lugar a la SEM para modificar la condición de venta de Vitamina C 1 g de venta libre a venta facultativa?
3. ¿Cuáles fueron los argumentos técnicos, científicos y/o médicos que dieron lugar a modificar la posología de la Vitamina C 500 mg y Vitamina C 1g?
4. ¿Cuáles fueron los argumentos técnicos, científicos y/o médicos que dieron lugar a modificar el grupo etario de la Vitamina C 500 mg y Vitamina C 1g?

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa: La Vitamina C tiene como única indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto), condición de salud que no es leve ni fácilmente reconocida por el usuario, por tanto los medicamentos que contienen como único principio activo vitamina C deben ser de venta bajo prescripción (Resolución 886 del Ministerio de protección social de 2004 artículo 1 literal 2)

En relación a limitación del grupo etario para algunas presentaciones es debido a que los regímenes posológicos para el tratamiento del escorbuto son: 300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico.

La sala le recuerda al interesado que la prevención y el tratamiento de cualquier déficit nutricional se debe realizar fundamentalmente con la ingesta de una dieta adecuada.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. EPAPURE

Radicado : 20201151895
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Procaps S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el CONCEPTO emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.6.4 en el sentido de:

1. La Sala no se pronuncio con relación a la indicación inicial solicitada:
“Complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).”

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agradezco se manifieste indicando si la misma es aceptada y aprobada para el producto de la referencia.

2. Manteniendo los principios rectores precisados por ese instituto con relación a la información que deberá estar disponible en las normas farmacológicas respecto un producto nuevo aprobado, me permito solicitar se precise:

- Norma farmacológica que cobija el producto.
- Clasificación ATC.
- Principio activo.
- Forma Farmacéutica.
- Concentración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que el trámite de la referencia fue revisado y conceptuado en numeral 3.1.6.1 de la presente acta.

3.4.2. REMBRE® 100 MG (DASATINIB 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS)

Radicado : 20201147659
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2020 numeral 3.1.7.20 en el sentido de:

Mediante dicha Acta la sala especializada de la comisión revisora recomienda no aprobar el estudio conducido por DominguezLab teniendo en cuenta que no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido mediante auto no. 2019003823 de 08/04/2019. Sin embargo, solicitamos amablemente sea ampliado el concepto con relación a lo siguiente:

- Se informa que "...no aclara cuáles sujetos fueron tenidos en cuenta para el análisis estadístico y farmacocinético", sin embargo, en la respuesta del Auto con radicado No. 20191071880 del 16/04/2019, se da respuesta tal como se preguntó en el Auto "...si los sujetos los sujetos 12, 16, 28, 31 y 34 fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico".

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Así mismo, se observa en el CONCEPTO emitido mediante el Acta de la referencia que se cuestiona la metodología por la cual se estimó el tamaño de muestra y por ende la selección del CV intraindividual, aspectos que no fueron cuestionados en el Auto emitido, de modo que no se tuvo oportunidad legal de aclarar o subsanar. Sin embargo, solicitamos amablemente sean tenidas en cuenta las consideraciones que se detallan por parte del DomínguezLab, centro responsable de la etapa clínica, analítica y estadística con relación a los nuevos aspectos cuestionados por la Sala.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que el trámite de la referencia fue revisado y conceptuado en el Acta 22 de 2020 numeral 3.1.7.14.

3.4.3. OLIMEL N12E

Radicado : 20201007584

Fecha CR : 02/10/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la composición del producto OLIMEL N12E, conceptuado en el Acta No. 04 de 2020 numeral 3.1.6.1, por cuanto el producto final es una mezcla de los componentes de tres cámaras, por lo que es necesario indicar los componentes por cámara y la concentración final del producto una vez se realiza la mezcla de los componentes de las cámaras. Tener en cuenta la composición expresada según el artículo 22 decreto 677 de 1995 para inyectables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.4. NAPROXENO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269

Fecha CR : 02/10/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el nombre del principio activo si es Naproxeno o Naproxeno sódico conceptuados en el Acta No. 10 de 2020 numerales 3.1.13.1 y 3.3.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.5. PIROFOSFATO DE SODIO DECAHIDRATADO

Radicado : 20201005898
Fecha CR : 02/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2020 numeral 3.1.12.7 en el que la Sala Especializada de Medicamentos indica que el principio activo Pirofosfato de Sodio Decahidrato 60mg se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 1.2.0.0.N20 pero en dicho norma figura pirofosfato sódico (dodecahidratado) 0.67mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.6. BIMATOPROST Y TIMOLOL

Radicado : No aplica
Fecha CR : 02/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.13.11 en el sentido de aclarar la

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

concentración del producto por cuanto se debe expresar de acuerdo al artículo 22 literal c del decreto 677 de 1995.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.7. DICLOFENACO 75 mg / 3 mL

Expediente : 56720
Radicado : 2014032756
Fechas : 14/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2015 SEMPB primera parte numeral 3.13.40, en relación con el producto Diclofenaco 75 mg / 3 mL teniendo en cuenta que, entre otras cosas, la Sala informa que las contraindicaciones, precauciones y advertencias conceptuadas mediante la presente Acta aplican a todos los productos con igual principio activo y forma farmacéutica; sin especificar si debe llamar a revisión de oficio a dichos productos o no y así lograr que todos los titulares de registro den cumplimiento a lo conceptuado en la citada acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le aclara al interesado que la información conceptuada en el Acta No. 20 de 2015 SEMPB primera parte numeral 3.13.40, aplica para todos los productos que contengan como principio activo Diclofenaco en concentración 75 mg / 3 mL.

3.4.8. YODOPOVIDONA

Expediente : 19937256 / 19928773
Radicado : 20181042152 / 2017013402
Fecha CR : 16/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2020 numeral 3.1.13.2 en los ítems de indicaciones y posología, sobre la unificación de los productos yodopovidona espuma 8% y yodopovidona solución 10%.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el CONCEPTO emitido mediante Acta No. 16 de 2020 numeral 3.1.13.2 en el sentido de aclarar las indicaciones y posología como sigue:

Indicaciones

Yodopovidona espuma 8%

Antiséptico de uso externo.

- Preparación preoperatoria de la piel del paciente.
- Lavado preoperatorio de las manos del equipo quirúrgico, lavado de manos de los profesionales de la salud antes de cualquier procedimiento y en general cuando se requiera antisepsia de la piel.

Yodopovidona solución 10%

Antiséptico de la piel de uso general en:

- Antisepsia de heridas pequeñas, cortes superficiales o quemaduras superficiales y no muy extensas o rozaduras
 - Tratamiento coadyuvante de afecciones de la piel y mucosas principalmente bacterianas o susceptibles de sobreinfectarse.
- Antiséptico de las mucosas (antes de la cirugía, biopsias, inyecciones, punciones, extracción de sangre y vejiga cateterismos)

Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad al yodo o a los componentes de la formulación
2. Neonatos (0 a 1 mes).
3. Hipertiroidismo y alteraciones aguda del tiroides

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

No usar por tiempo prolongado ni en áreas extensas en embarazo y lactancia, debido a que puede alterar la función tiroidea del niño.

Debe evitarse el uso regular o prolongado de este producto, especialmente en pacientes con quemaduras que afecten a más del 20% de la superficie corporal, heridas grandes o abiertas, fallo renal, trastornos tiroideos y pacientes que estén en tratamiento con litio.

La aplicación de povidona yodada en heridas grandes o quemaduras graves puede producir efectos adversos sistémicos como acidosis metabólica, hipernatremia y deterioro de la función renal. No aplicar debajo de un apósito oclusivo.

Este producto puede manchar la piel y la ropa. Aplicar agua para eliminar la mancha de la piel. Para quitar las manchas en la ropa, lavar la prenda con agua y jabón. No calentar el producto antes de su utilización. Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas.

La utilización en niños menores de 30 meses, si fuese indispensable, se limitará a una aplicación breve y poco extensa, seguida de un enjuague con agua estéril. En caso de irritación de la piel, dermatitis de contacto o hipersensibilidad, suspenda su uso. Este medicamento.

NO SE RECOMIENDA en combinación con antisépticos derivados del mercurio

Interacciones:

No aplicar povidona yodada al mismo tiempo que otros productos que contengan derivados mercuriales, ya que éstos reaccionan con el yodo formando compuestos que son irritantes. Se debe evitar el uso prolongado de povidona yodada en pacientes que se encuentren en terapia simultánea con litio.

Interferencias con pruebas de diagnóstico: La absorción, a través de la piel intacta o dañada, del yodo contenido en la povidona yodada puede interferir en los resultados de las pruebas de la función tiroidea. Pueden obtenerse falsos positivos en varios tipos de pruebas para la detección de sangre oculta en heces u orina.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Yodopovidona espuma 8%

Aplicar Yodopovidona ESPUMA en el área de preparación y frotar durante 2- 5 minutos. aclarar con abundante solución estéril o con una gasa estéril empapada de solución estéril, repetir el proceso por 2 minutos adicionales.

LAVADO DE MANOS: humedecer las manos y antebrazos, colocar 5 ml de Yodopovidona espuma en la palma de la mano y frotar durante tres minutos. Enjuagar las manos y antebrazos y repetir el procedimiento.

Yodopovidona solución 10%

Lavar y secar la zona afectada antes de aplicar el producto.

Aplicar una pequeña cantidad directamente sobre la zona afectada, de 2 a 3 veces al día

Reacciones adversas:

Aunque la povidona iodada es menos irritante que el yodo, en raras ocasiones se pueden producir reacciones cutáneas locales, como irritación local, prurito o quemazón. La aplicación de povidona iodada sobre heridas extensas, quemaduras o durante tiempo prolongado, puede producir efectos sistémicos adversos, tales como acidosis metabólica, hipernatremia y trastornos de la función renal, hepática y tiroidea (especialmente en niños).

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspender el tratamiento y consultar con su médico tratante.

Embarazo y lactancia: Debe evitarse el uso continuado de povidona iodada en áreas extensas de la piel, en mujeres embarazadas o lactantes, ya que el yodo absorbido puede atravesar la barrera placentaria así como excretarse por la leche materna, por lo que podría llegar a producir hipotiroidismo en el feto o en el lactante.

Sobredosificación: En caso de sobredosis, se puede observar disfunción tiroidea.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ingestión accidental masiva, que probablemente dé lugar a una intoxicación grave por yodo, debe tratarse en un entorno especializado. Los síntomas observados son: dolor abdominal, anuria, colapso, edema pulmonar y alteraciones metabólicas. El tratamiento es sintomático y se adapta según sea necesario.

3.4.9. DEFLAGYN

Radicado : 20201169528 / 20201169400 / 20203001716
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Exeltis S.A.S. / Dirección Técnica de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numeral 3.3.16 en el sentido de reconsiderar el concepto de dicha Acta, donde se clasificó el producto como un medicamento y en cambio, se clasifique como un dispositivo médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acoge la argumentación del interesado y recomienda no clasificarlo como medicamento y traslada para evaluación de la solicitud a la Sala de Dispositivos Medicos.

Adicionalmente la sala considera el nombre DEFLAGYN inapropiado por el riesgo de confusión con FLAGYL VAGINAL por cuanto este corresponde al nombre comercial de un medicamento disponible en el mercado Colombiano, por tanto no cumple con lo establecido en el Artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

3.4.10. VALCOTE® ER 250 MG VALCOTE ® ER 500 MG

Expediente : 19944041 / 20119257
Radicado : 20191211393 / 20191211396
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta de liberación prolongada contiene 269.1 mg de Divalproato Sódico equivalente a 250 mg de Ácido Valproico
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 538.1 mg de Divalproato Sódico equivalente a 500 mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.8, respecto a la dosificación para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.8 en el sentido de que la posología aprobada en dicha Acta es para la indicación de tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos asociados a trastorno bipolar. De esta manera la dosificación aprobada para las indicaciones de los productos de la referencia debe ser únicamente así:

Dosificación y Grupo Etario:

Niñas y mujeres en edad fértil

Divalproato sódico debe iniciarse y supervisarse por un especialista con experiencia en el manejo de epilepsia, la manía o profilaxis de la migraña. Divalproato sódico no debe utilizarse en niñas y mujeres en edad fértil a menos que otros tratamientos no sean efectivos o no se toleren.

Divalproato sódico se prescribe y dispensa de acuerdo con las medidas de prevención del embarazo.

Después de que el médico tratante determina la aptitud del paciente preferiblemente Divalproato sódico debe prescribirse como monoterapia a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación prolongada.

Profilaxis de ataques de migraña

Divalproato sódico debe únicamente iniciarse y supervisarse por un especialista experimentado en el manejo de la migraña. El tratamiento debe únicamente iniciarse

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



si otros tratamientos no son efectivos o no se toleran y el beneficio y el riesgo deben considerarse cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento.

Divalproato sódico Tabletas con Recubrimiento Entérico

Generalidades

Las tabletas de Divalproato sódico se administran vía oral y deben ingerirse enteras, sin masticarlas.

Epilepsia

Divalproato sódico tabletas está indicado como monoterapia y terapia complementaria para las crisis epilépticas parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos mayores de diez años, y para crisis epilépticas de ausencia simples y complejas en adultos y adolescentes. A medida que la dosis de Divalproato sódico se titula de forma ascendente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden afectarse.

Crisis Epilépticas Parciales Complejas (CEPC)

Para adultos y niños de diez o más años de edad.

Monoterapia (Terapia Inicial)

Divalproato sódico no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día. La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales mínimas de valproato mayores de 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de mejor control de las crisis epilépticas con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a Monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

La dosis de medicamentos antiepilépticos (MAE) concomitantes normalmente puede reducirse en aproximadamente 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciar al comienzo de la terapia con Divalproato sódico o aplazarse una a dos semanas si existe inquietud de que las crisis epilépticas probablemente se presenten si se realiza la reducción. La velocidad y duración de la suspensión del MAE concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deben controlarse estrictamente durante este periodo para determinar si existe aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas.

Terapia complementaria

Divalproato sódico puede agregarse al régimen del paciente a una dosis entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta lograr la respuesta clínica óptima.

Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en tomas separadas.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además de Divalproato sódico, no fue necesario ningún ajuste de la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, como valproato puede interactuar con estos u otros MAE administrados concurrentemente y con otros medicamentos, se recomienda determinar la concentración plasmática de forma periódica de los MAE concomitantes durante el inicio de la terapia.

Crisis Epilépticas de Ausencia Simples y Complejas

La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, con aumento a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis epilépticas se controlen o los efectos

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secundarios no permitan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en dosis separadas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis epilépticas de ausencia variarán entre 50 y 100 mcg/mL.

Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o más altas.

A medida que la dosis de Divalproato sódico se titula de forma ascendente, pueden afectarse las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína.

Los medicamentos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que el medicamento se administró para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estados epilépticos con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

Cambio Desde Ácido Valproico a Divalproato sódico

En pacientes que estaban recibiendo previamente terapia con ácido valproico (Depakene), los productos de Divalproato sódico (Depakote) deben iniciarse a la misma dosis diaria y con el mismo esquema de dosificación. Después que el paciente se estabiliza con un producto de Divalproato sódico, el esquema de dosificación de dos o tres veces al día puede elegirse en algunos pacientes.

En niñas, mujeres adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres gestantes, Divalproato sódico debe iniciarse y supervisarse por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. El tratamiento debe únicamente iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no se toleran y el beneficio y el riesgo deben considerarse cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento.

Preferiblemente Divalproato sódico debe prescribirse como monoterapia a la dosis efectiva más baja, si es posible como una formulación de liberación prolongada para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas. La dosis diaria debe dividirse en al menos dos tomas separadas.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Episodios agudos maníacos o mixtos, asociados a trastorno bipolar.

La dosis diaria debe establecerse y ser controlada de forma individualizada por el médico. La dosis inicial diaria recomendada es de 750 mg. Asimismo, en ensayos clínicos una dosis de inicio de 20 mg de valproato/kg de peso ha demostrado también un perfil de seguridad aceptable. Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse una o dos veces al día. La dosis debe incrementarse tan rápido como sea posible para conseguir la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas. La dosis diaria debe adaptarse a la respuesta clínica para establecer la dosis eficaz más baja para el paciente. La dosis media diaria normalmente está comprendida entre 1.000 y 2.000 mg de valproato. Los pacientes que reciban dosis diarias mayores de 45 mg/kg de peso deben ser cuidadosamente monitorizados. La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe ajustarse individualmente utilizando la dosis eficaz más baja. En niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de Ácido valproico tabletas de liberación prolongada para el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.

No existe ningún cuerpo de evidencia disponible de ensayos controlados para guiar al clínico en el manejo por un periodo más prolongado de un paciente que mejore durante el tratamiento con Divalproato sódico tabletas de liberación extendida de un episodio maníaco agudo. Aunque generalmente se acepta que es deseable un tratamiento farmacológico de la manía más allá de una respuesta aguda, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no existen datos que respalden los beneficios de Divalproato sódico tabletas de liberación extendida en tratamientos más prolongados (es decir, mayores a 3 semanas).

Migraña

La dosis inicial recomendada es 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de hasta 1000 mg/día. En los ensayos clínicos, no existió evidencia de que dosis mayores conlleven a mayor eficacia. Divalproato sódico debe únicamente iniciarse y supervisarse por un especialista con experiencia en el manejo de la migraña. El tratamiento debe únicamente iniciarse si otros tratamientos no son efectivos o no se toleran y el beneficio y el riesgo deben considerarse cuidadosamente en revisiones periódicas del tratamiento.

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recomendaciones generales de dosificación

Pacientes Geriátricos

Debido a la disminución en la depuración del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los adultos mayores, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. La dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica final debe lograrse con base en la respuesta clínica.

Eventos Adversos Relacionados con la Dosis

La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato mayor o igual a 110 mcg/mL (mujeres) o mayor igual a 135 mcg/mL (hombres) (ver sección 4.4 - Trombocitopenia). El beneficio de mejor efecto terapéutico con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de las reacciones adversas.

Irritación GI

Los pacientes que experimentan irritación GI pueden beneficiarse de la administración del medicamento con alimento o aumentando la dosis lentamente desde un nivel inicial bajo.

3.4.11. LIPOGRAS

Radicado : 2015100866

Fecha CR : 03/08/2020

Interesado : Grupo Registros Sanitarios Dirección de Medicamentos y Productos
Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido para el activo Lipogras:

Mediante Acta 23 de 2015 numeral 3.12.5, se emitió el siguiente concepto:

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.12.5. LIPOGRAS

Radicado: 15100866

Fecha: 25/09/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar cuáles son las razones técnicas para solicitar al producto los estudios comparativos farmacocinéticos in vivo comparativos con un producto de referencia siendo que: Este producto no está incluido en el listado de productos que requieren estudios de Bioequivalencia (Resolución 1400 de 2001 y resoluciones posteriores incluyendo la del numeral 3.11.1 del acta No. 10 de 2015). Este producto no es una forma farmacéutica nueva, de hecho el innovador también vienen en capsulas y su absorción es por vía oral. La sala en acta No. 04 del 2004, numeral 2.3.35 la sala conceptuó: En el caso de cambio de forma farmacéutica de tabletas o capsulas, en el que se encuentre aprobado en una de las dos formas farmacéuticas, no se requiere estudio de biodisponibilidad para la nueva forma farmacéutica, porque ambos son para administración por vía oral y ya se ha demostrado su absorción por esta vía, en consecuencia bastaría con un análisis comparativo de los perfiles de disolución” El producto no es de liberación modificada sino de liberación inmediata convencional. El Orlistat no es una molécula de estrecho margen terapéutico y su margen de seguridad es reconocida por más de 10 años de comercialización sin problemas de seguridad reportados. En la literatura se reporta Biodisponibilidad absoluta para el Orlistat de solo el 1% y excreción fecal de casi el 99%

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar perfiles comparativos in vitro con la concentración mayor de su producto (120 mg).

Dado el anterior concepto y teniendo presente que a la fecha la molécula Orlistat No se encuentra incluida en el Listado de Principios Activos de Estrecho Margen Terapéutico

*Actualizado a 01 de Marzo de 2018, se solicita aclarar si para este activo en cualquier forma farmacéutica, se solicitaran estudios de Bioequivalencia o en su defecto el concepto es único y exclusivo para el producto referenciado en el Acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto del acta 23 de 2015 numeral 3.12.5 corresponde exclusivamente al producto referenciado en esa acta. Adicionalmente la SEM aclara que el principio activo no se encuentra incluido en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

bioequivalencia (anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016) y por tal motivo ésta molécula no requiere estudios de Bioequivalencia en la actualidad. Ahora bien, si la forma farmacéutica del producto multifuente corresponde a una de las establecidas en el anexo técnico en mención, el interesado deberá allegar estudio de bioequivalencia surtiendo el trámite administrativo establecido por la entidad y allegando el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia conforme a los lineamientos de la Resolución 1124 de 2016.

Siendo las 16:00 del día 16 de diciembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Profesional Universitario GASECR

DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 24 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

